



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60129

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАЛИШКОВИХ ЯВИЩ АНГІН БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДОРОСЛИХ ХВОРИХ

1

2

(21) 2003020924

(22) 03 02 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Терьошин Вадим Олександрович, Фролов  
Валерій Митрофанович(73) Терьошин Вадим Олександрович, Фролов  
Валерій Митрофанович

(57) Спосіб лікування залишкових явищ ангін бактеріальної етіології у дорослих хворих, що включає введення біциліну-5 та імуноактивного препарату, який відрізняється тим, що як імуноактивний препарат вводять циклоферон у вигляді 12,5% розчину по 2мл внутрішньом'язово 1 раз на добу через день, усього 7-10 ін'єкцій препарату, залежно від досягнутого ефекту

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

Актуальність предмету винаходу пов'язана зі значною частотою розповсюдженості ангін бактеріальної етіології (АБЕ) в сучасних умовах, поперед усього серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, та частою наявністю залишкових явищ (ЗЯ) перенесеної ангін в періоді реконвалесценції, що пов'язано з формуванням персистуючої бактеріальної інфекції на тлі зниження імунітету та природної антиінфекційної резистентності, особливо у хворих, які постійно мешкають в умовах екологічно несприятливих промислових регіонів, із забрудненням довкілля ксенобіотиками або радіонуклідами. Тому потрібна подальша розробка досить ефективних способів лікування ЗЯ АБЕ.

Існує спосіб лікування ЗЯ АБЕ шляхом введення хворим з наявністю ЗЯ антибактеріального препарату біциліну-5 в кількості 1,5млн ОД у останній день перебування в інфекційному стаціонарі з приводу ангін, що забезпечує профілактику загострення бактеріальної інфекції в піднебінних мигдаликах протягом наступних 27-28 діб (Ляшенко Ю.І. Ангина - Л, Медицина 1986 -С 126-130). Однак цей спосіб лікування ЗЯ АБЕ недостатньо ефективний, оскільки у значної частини хворих ЗЯ терміново зберігаються, і після завершення періоду дії біциліну-5, коли його концентрація у крові падає нижче, ніж бактериостатична, нерідко відмічається загострення АБЕ.

Тому було запропоновано поряд з біциліном-5 вводити препарати, що посилюють імунітет, поперед усього левамизол, оскільки цей імуноактивний препарат сприяє підвищенню імунітету та зменшує

можливість загострення запального процесу у піднебінних мигдаликах (Дифференціальна діагностика і лікування ангін. Методич. рекомендації / Фролов В.М. і соавт. - Київ, Луганск, 1991 -45с.)

Цей спосіб лікування ЗЯ АБЕ найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що левамизол у частини хворих з наявністю ЗЯ АБЕ, посилює вираженість аутоімунних реакцій та сприяє підвищенню можливості розвитку алергії на введення біциліну.

Задачею винаходу було удосконалення існуючого способу лікування ЗЯ АБЕ у дорослих хворих, скорочення терміну лікування та покращення показників імунітету шляхом введення хворим в якості імуноактивного препарату циклоферону.

Циклоферон - новий імуноактивний препарат, який також посилює синтез ендогенного інтерферону і одночасно володіє протизапальною дією. Тому ми вважаємо патогенетично обгрунтованим введення циклоферону в якості імуноактивного препарату при лікуванні ЗЯ АБЕ. Крім того, нами було встановлено в експерименті, та в подальшому підтверджено в клінічних умовах, що циклоферон посилює антибактеріальний ефект біциліну та, на відміну від левамизолу, не сприяє активації аутоімунних реакцій.

Наша пропозиція щодо використання циклоферону як імуноактивного засобу при лікуванні ЗЯ АБЕ базується на вперше встановленій досвідним шляхом закономірності, що одночасне введення біциліну-5 та циклоферону обумовлює взаємне потенціювання позитивних ефектів обох препаратів у плані пригнічення активності місцевого во-

(13) A

(11) 60129

(19) UA

нища бактеріальної персистоючої інфекції в піднебінних мигдаликах, а в клінічному плані - суттєве зменшення можливості загострення АБЕ, значно більше, ніж проста сума позитивних ефектів кожного з цих препаратів при їх окремому введенні

Заявлений спосіб виконується таким чином. При наявності ЗЯ перенесеної АБЕ, після завершення основного курсу лікування хворому вводять біцилін-5 у кількості 1,5млн ОД одноразово внутрішньом'язово, та в якості імуно-активного препарату призначають циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу через день, усього 7-10 ін'єкцій препарату, залежно від досягнутого клінічного (ліквідація ЗЯ АБЕ) та імунокорегуючого (нормалізація імунного статусу) ефектів

Наш клінічний досвід показує, що введення циклоферону 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 АБЕ у дорослих хворих нами було обстежено 2 групи пацієнтів у період ранньої реконвалесценції після перенесеної АБЕ з наявністю в них ЗЯ. Основна група включала 46 хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, група зіставлення - 42 хворих, що отримували лікування згідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи обсте-

жених були рандомізовані за віком, статтю, вираженістю ЗЯ АБЕ та тривалістю захворювання

До початку лікування клінічні прояви ЗЯ АБЕ в обох групах були однотипові. Хворі скаржилися на загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності та апетиту, почуття садіння у глотці, помірний головний біль, втомлюваність, наявність субфебрилітету, як правило, у вечірній час. При огляді ротоглотки було встановлено наявність гіпертрофії піднебінних мигдаликів, їхньої розпушеності, збільшення підщелепних лімфовузлів та їхньої чутливості або помірно болісності при пальпації. При бактеріологічному обстеженні у частини хворих з виділення лакун піднебінних мигдаликів визначається патогенна мікрофлора (*Strept pyogenes* або *Staph aureus*), що свідчило про наявність активного місцевого вогнища бактеріальної інфекції в піднебінних мигдаликах

Курс лікування ЗЯ АБЕ, як правило, призначався в амбулаторних умовах при проведенні диспансерного нагляду за переохворілими на АБЕ. При цьому вивчали динаміку клінічних, бактеріологічних та деяких імунологічних показників в основній групі та групі зіставлення

Було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування ЗЯ АБЕ сприяє прискоренню ліквідації ЗЯ перенесеної ангіни стосовно групи хворих, які лікувалися за допомогою відомого способу-прототипу (таблиця 1)

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування ЗЯ АБЕ на клінічні показники ( $M \pm m$ )

Клінічні показники	Групи хворих з ЗЯ АБЕ		Р
	основна (n=46)	зіставлення (n=42)	
Термін збереження (дів)			
загальної слабкості	6,2±0,3	12,3±0,5	<0,01
нездужання	6,5±0,3	12,4±0,6	<0,01
зменшення працездатності	7,0±0,35	14,2±0,9	<0,01
зниження апетиту	4,8±0,2	8,8±0,4	<0,01
головного болю	3,3±0,3	6,0±0,5	<0,05
неприємного відчуття в ротоглотці	4,6±0,4	10,9±0,6	<0,01
підвищеної втомленості	7,2±0,3	14,8±0,8	<0,01
субфебрилітету	4,2±0,25	7,6±0,6	<0,05
гіпертрофії піднебінних мигдаликів	12,6±0,6	19,9±0,9	<0,05
розпушеності мигдаликів	10,3±0,5	16,6±0,6	<0,05
збільшення підщелепних лімфовузлів	9,6±0,5	16,8±0,8	<0,01
чутливості регіонарних лімфовузлів	4,2±0,6	10,8±0,7	<0,01

Дійсно, при використанні заявленого способу лікування ЗЯ АБЕ, тривалість збереження загальної слабкості скорочувалася в середньому на 6,1 $\pm$ 0,3 дні відносно групи зіставлення ( $P < 0,01$ ), нездужання - на 5,9 $\pm$ 0,3 дні ( $P < 0,01$ ), головного болю - на 2,7 $\pm$ 0,2 дні ( $P < 0,01$ ), зниження апетиту - на 4,0 $\pm$ 0,2 дні ( $P < 0,01$ ), неприємного відчуття у ротоглотці - 6,3 $\pm$ 0,3 дні ( $P < 0,01$ ), підвищеної втомлюваності - на 7,6 $\pm$ 0,5 дні ( $P < 0,01$ ), субфебрилітету - на 3,4 $\pm$ 0,2 дні ( $P < 0,05$ ), гіпертрофії піднебінних мигдаликів - на 7,3 $\pm$ 0,4 дні ( $P < 0,05$ ), розпушеності мигдаликів - на 6,3 $\pm$ 0,4 дні ( $P < 0,05$ ), збільшення підщелепних лімфовузлів - на 7,2 $\pm$ 0,3 дні ( $P < 0,01$ ), чутливості регіонарних лімфовузлів при пальпації - на 6,6 $\pm$ 0,3 дні ( $P < 0,01$ ). Отже, отримані дані свід-

чать, що при використанні заявленого способу лікування відмічається суттєве скорочення тривалості збереження ЗЯ АБЕ та досягнення повноцінної ремісії захворювання. Після завершення курсу лікування обстежених хворих, залишкові явища перенесеної ангіни в основній групі були відмічені у 3 пацієнтів (5%), у групі зіставлення - у 12 реконвалесцентів (15%), тобто в 3 рази частіше (таблиця 2)

При повторному проведенні бактеріологічного дослідження після завершення курсу лікування з приводу наявності ЗЯ АБЕ, було встановлено, що в основній групі патогенна мікрофлора у ротоглотці була відсутня. У групі зіставлення патогенна мікрофлора з ротоглотки була виділена в 4 випад-

ках (9,5%) - в 3-х випадках гемолітичний стрептокок (*Strept. pyogenes*) і в 1 випадку - золотистий плазмодіагностичний стафілокок (*Staph. aureus*). Отже, використання заявленого способу лікування ЗЯ АБЕ сприяє ліквідації носійства патогенних мікроорганізмів у ротоглотці хворих.

Була вивчена також динаміка імунологічних показників в обстежених хворих. До початку лікування при наявності ЗЯ 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 по-

казника реакцій бласттрансформації лейкоцитів (РБТЛ) з ФГА, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦПК) у сироватці крові. Застосування заявленого способу лікування ЗЯ АБЕ забезпечує суттєву позитивну динаміку вивчених імунологічних показників (таблиця 2).

Дійсно, під впливом проведеного курсу лікування у хворих основної групи відмічається нормалізація як відносного, так і абсолютного вмісту загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+), кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+), імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Показник РБТЛ та концентрація ЦПК досягали межі норми (таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування ЗЯ АБЕ на деякі імунологічні показники у дорослих хворих (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Основна група (n=60)	Група зіставлення (n=80)	P
CD3+ % Г/л	69,5±2,2	<u>55,2±1,8</u> 68,9±1,6	<u>55,6±1,6</u> 59,4±1,5	>0,1 <0,05
	1,29±0,04	<u>0,91±0,03</u> 1,24±0,03	<u>0,92±0,02</u> 1,0±0,02	>0,1 <0,05
CD4+ % Г/л	45,6±1,6	<u>36,6±1,0</u> 45,0±1,2	<u>37,2±1,1</u> 40,2±1,0	>0,1 =0,05
	0,84±0,03	<u>0,6±0,02</u> 0,81±0,02	<u>0,61±0,02</u> 0,68±0,02	>0,1 <0,01
CD4/CD8	2,03±0,02	<u>1,71±0,02</u> 2,02±0,02	<u>1,74±0,02</u> 1,82±0,02	>0,1 <0,05
РБТЛ %	68,5±2,3	<u>46,3±2,5</u> 66,5±2,2	<u>48,6±2,8</u> 52,5±2,4	>0,1 <0,05
ЦПК, г/л	1,88±0,03	<u>2,89±0,05</u> 2,25±0,06	<u>2,78±0,04</u> 2,55±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.

Отже, відмічається ліквідація вторинного імунодефіцитного стану та відновлення імунологічного гомеостазу.

У групі зіставлення також відмічена позитивна динаміка імунологічних показників, однак суттєво менша, ніж в основній групі. Тому у хворих групи зіставлення зберігається помірна Т-лімфопенія, зниження кількості Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, показника РБТЛ та підвищений рівень ЦПК (P<0,05). Отримані дані свідчать, що поряд з прискоренням повного одужання хворих в зникненні ЗЯ АБЕ, а також ліквідацією бактеріоносійства, застосування заявленого способу лікування хворих 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 5 хворих (11,9±2%). Таким чином, встановлена ефективність заявленого способу лікування ЗЯ АБЕ та його переваги над відомим способом-прототипом.

Оскільки заявлений спосіб сприяє скороченню терміну досягнення стійкої ремісії захворювання і ліквідації ЗЯ АБЕ в середньому на 6,9±0,2 дні, він

обумовлює підвищення працездатності хворих і тому корисний для практичної медицини. Умовний економічний ефект від його використання складає біля 126 гривень на 1 хворого. Спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків і тому може з успіхом використовуватися в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хворий М., 20 років, студент медичного університету, захворів на лакунарну ангіну бактеріальної (стрептококової) етіології. Захворювання мало середньостяжкий перебіг, лікувався амбулаторно, потім, з 3 дня хвороби, в умовах спеціалізованого інфекційного стаціонару. Діагноз ангіни бактеріальної (стрептококової) етіології був підтверджений виділенням з гнійних нальотів піднебінних мигдаликів монокультури гемолітичного стрептокока (*Strept. pyogenes*).

Отримував антибактеріальні препарати (ампіцилін та бісептол), антигістамінні (дімедрол), та протизапальні (аспірин) засоби, полівітаміни, КУФ ротоглотки. Самопочуття покращилося, температура знизилася, ліквідувалися біль 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 хворого М на цей час зберігалися загальна слабкість, нездужання, зниження апетиту та працездатності, помірний головний біль, неприємні відчуття в ротоглотці у вигляді "садіння", підвищена втомленість. Увечері відмічався субфебрилітет (37,2-37,4°C). При огляді ЛОР-фахівця констатовано наявність гіпертрофії піднебінних мигдаликів II ст., розпученість мигдаликів, збільшення та помірна болісність при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів. При повторному бактеріологічному обстеженні хворого М після завершення основного курсу лікування з виділення лакун піднебінних мигдаликів повторно виділена культура патогенного гемолітичного стрептокока (*Strept. pyogenes*).

У зв'язку з наявністю ЗЯ перенесеної АБЕ, хворому в останній день перебування в стаціонарі введено 1,5млн ОД біциліну-5 внутрішньом'язово та призначено в амбулаторних умовах (у здравпункті медичного університету) подальше введення 12,5% розчину циклоферону по 2мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, через день, усього 7 ін'єкцій препарату, під постійним наглядом лікаря здравпункту 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 студента М досить швидко покращилися. Термін збереження загальної слабкості та нездужання склав 5 днів з початку проведення додаткового курсу лікування відповідно до заявленого способу (біцилін-5 + циклоферон), зниження працездатності та підвищеної стомленості - 6 днів. Головний біль зник на третю добу лікування, субфебрилітет та неприємне відчуття в ротоглотці - на 5-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 дев'яту добу з початку лікування.

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

Проведення імунологічного обстеження перед випискою зі стаціонару дозволило відмітити у хворого М до початку лікування зниження загальної кількості CD3+лімфоцитів (55%), Т-хелперів з фенотипом CD4+ (36%), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,64), показника РБТЛ (47%), підвищення концентрації ЦОС (2,86г/л) у сироватці крові. Після завершення курсу лікування біциліном-5 та циклофероном 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 2,09, показника РБТЛ - до 67%, зниження концентрації ЦОС до 2,08г/л. Диспансер-

ний нагляд протягом 1 року дозволив встановити стійкість досягнутого клінічного ефекту. Самопочуття та загальний стан здоров'я за цей період були задовільними, скарг не пред'являв, при огляді оториноларингологом встановлена відсутність патології з боку ротоглотки. Повторних ангін за період диспансерного нагляду не було.

#### Приклад 2

Хвора К, 28 років, бухгалтер, захворіла на повторну фолікулярну ангіну бактеріальної (стафілокової) етіології. Діагноз ангіни бактеріальної (стафілокової) етіології був підтверджений виділенням культури патогенного золотистого плазмодіагностуючого стафілококу (*Staph. aureus*) з поверхні та з лакун піднебінних мигдаликів.

Захворювання мало середі йотажкий перебіг, хвора лікувалася в спеціалізованому інфекційному стаціонарі. Отримувала антибактеріальну терапію (це-фазолін), антигістамінні (дімедрол), та проти-запальні (аспирин) засоби, полівітаміни, КУФ ротоглотки. Термін лікування в стаціонарі - 10 днів, після чого виписана для подальшого лікування в амбулаторних умовах. При огляді в останній день лікування в умовах інфекційного стаціонару сумісно з лікарем-оториноларингологом констатовано наявність ЗЯ перенесеної АБЕ. Хвора скаржилася на загальну слабкість, нездужання, помірний головний біль, зниження апетиту та працездатності, неприємне відчуття в ротоглотці у вигляді "садіння", підвищену втомленість. Увечері відмічався субфебрилітет (37,2-37,4°C). При огляді ротоглотки встановлено наявність гіпертрофії піднебінних мигдаликів II ст., збільшення та помірна болісність при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів. При бактеріологічному обстеженні хворої К на момент виписки зі стаціонару з виділення лакун піднебінних мигдаликів повторно виділена культура *Staph. aureus* патогенного золотистого плазмодіагностуючого стафілококу.

У зв'язку з наявністю ЗЯ перенесеної АБЕ, хворій в останній день перебування в стаціонарі введено 1,5млн ОД біциліну-5 внутрішньом'язово та призначено в амбулаторних умовах 12,5% розчину циклоферону по 2мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, через день, усього 10 ін'єкцій препарату, під постійним наглядом лікаря кабінету інфекційних захворювань поліклініки, періодичними оглядами лікаря-оториноларинголога. При динамічному нагляді було встановлено, що під впливом проведеного лікування відповідно до заявленого способу, як загальний стан, так і самопочуття хворої К досить швидко покращилися. Термін збереження у хворої загальної слабкості та нездужання склав 6 днів з початку проведення додаткового курсу лікування (біцилін-5 + циклоферон), зниження працездатності та підвищеної стомлюваності - 7 днів. Головний біль зник на початку третьої добу лікування, субфебрилітет та неприємне відчуття в ротоглотці - на 5-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 десятю добу з початку лікування

При проведенні бактеріологічного обстеження після завершення курсу лікування біциліном-5 та циклофероном патогенної мікрофлори з ротоглотки не виділено. При імунологічному обстеженні хворої К на момент виписки зі стаціонару відмічалася помірна Т-лімфопенія, зниження кількості Т-хелперів з фенотипом CD4<sup>+</sup> (35%), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,6), показника РБТЛ (46%), підвищення концентрації ЦІК (2,82 г/л) у сироватці крові. Після завершення курсу лікування біциліном-5 та циклофероном відмічена нормалізація імунологічних показників а саме - підвищення кількості загальної популяції Т-

лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) до 67%, Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) - до 45%, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 2,05, показника РБТЛ - до 67%, зниження концентрації ЦПС до 2,08 г/л. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити стійкість досягнення клінічного ефекту. Самопочуття та загальний стан хворої були задовільними, скарг не було, повторні ангін не спостерігалися.

Отже, 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 амбулаторно-поліклінічної практики.