



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78291** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/00
A61K 35/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 11459	(72) Винахідник(и): Лоскутова Ірина Володимирівна (UA), Запорожець Тетяна Юріївна (UA), Запорожець Юрій Кузьмич (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.10.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.03.2013	(73) Власник(и): Лоскутова Ірина Володимирівна, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 5, кв. 10, м. Луганськ, 91045 (UA), Запорожець Тетяна Юріївна, вул. Победоносна, 1, кв. 109, м. Луганськ, 91015 (UA), Запорожець Юрій Кузьмич, вул. 2-га Краснознаменна, 22, кв. 49, м. Луганськ, 91015 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2013, Бюл.№ 5	

(54) СПОСІБ ІМУНОКОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЕКСУДАТИВНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ ІЗ ВТОРИННИМИ ІМУНОДЕФІЦИТНИМИ СТАНАМИ

(57) Реферат:

Спосіб імуноткорекції у хворих на ексудативний середній отит з наявністю вторинних імунотдефіцитних станів включає введення протизапальних, десенсибілізуючих та судинотсужуючих препаратів. Додатково хворим призначається гепон.

UA 78291 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів лікування та профілактики імунодефіцитних станів, тобто до клінічної імунології.

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана із зростанням кількості хворих на ексудативний середній отит (ЕСО), в тому числі із формуванням хронічного рецидивного характеру. Серед причин, що викликають розвиток цього патологічного процесу у середньому вусі можна вважати погіршення екології та харчування, перевтомлення, наявність стресового фактора у мешканців великих міст (Славинский А.А. Противоречивые аспекты проблемы экссудативного среднего отита // Вестник оториноларингологии.-2006. - № 2. - С. 62-65). Встановлено, що формуванню хронічних форм ЕСО у дорослих сприяють часторецидивуючі захворювання верхніх дихальних шляхів запального і алергічного характеру, а також нераціональне вживання антибактеріальних препаратів. Запальний процес у носоглотці, який виникає при ГРВІ, приводить до порушення мукоциліарного кліренсу у слуховій трубці, формуванню її дисфункції і реакції мікросудинного русла із утворенням випоту в барабанній порожнині, що призводить до попадання слизу і бактерій з носоглотки в середнє вухо. Всі ці чинники сприяють зниженню загального та місцевого імунітету (Савенко И.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция как этиологический и патогенетический фактор формирования экссудативного среднего отита // Вестник оториноларингологии.- 2008. - № 4. - С. 49-53). До теперішнього часу раціонального лікування хоріоретинитів у хворих з наявністю імунодефіцитних станів не розроблено.

Існуючий спосіб лікування ЕСО спрямовано на відновлення слухової функції і запобігання стійким морфологічним змінам в середньому вусі. Для ефективної терапії ЕСО доцільно використовувати комбінований підхід до лікування, який поєднує методи місцевого та загального впливу. Залежно від характеру патологічних змін проводять антибактеріальну та гіпосенсибілізуючу терапію, а також рекомендують протизапальні, протинабряклі препарати і використання деконгестантів (Торопова Л.А. Патогенетическая терапия воспалительных заболеваний среднего уха // Вестник оториноларингологии.-2009. - № 6. - С. 77-80). До недоліків прототипу належить нераціональне призначення антибіотиків в комплексній терапії ЕСО при відсутності гнійного запалення, що може викликати розвиток недостатності місцевого іменного захисту, оскільки в умовах недостатнього антигенного навантаження не лише знижується продукція антитіл, але й формування вторинного імунодефіциту (Туровский А.Б. Антибактериальная терапия острого среднего отита в современных условиях. -2004. - № 1. - С. 35-38). Тому цей спосіб недостатньо ефективний та не забезпечує профілактику деструктивно-запальних ускладнень середнього вуха в осіб з наявністю вторинних імунодефіцитних станів. Однак оскільки інших способів лікування ЕСО не існує, він був вибраний як прототип.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності відомого способу лікування хворих на ексудативний середній отит шляхом додаткового введення імуноактивного препарату гепон, а саме зниження можливості виникнення в подальшому рецидивів ЕСО, а в патогенетичному плані у хворих прискорювалася нормалізація імунологічних показників.

Дана пропозиція базується на вперше виявленій авторами корисної моделі закономірності, яка полягає в тому, що введення гепон суттєво зменшується ризик виникнення рецидивів ЕСО, причому гепон стимулює утворення антитіл проти чужорідних антигенів та індукує ендogenous інтерферон.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: при клініко-лабораторному обстеженні хворого на ЕСО оцінюють наявність та ступінь виразності імунодефіциту, при II-III ступеня імунодефіцитного стану додатково до судинозвужуючих, протизапальних та десенсибілізуючих засобів призначають гепон. Для реалізації вказаної авторами задачі корисної моделі пропонується додаткове призначення хворим на ЕСО сучасного імуноактивного препарату гепон по 1 мг препарату 2 рази на день 7-10 діб поспіль у вигляді вушних крапель. Розчин готували ex tempore на 1,0 мл ізотонічного розчину хлористого натрію (фізіологічний розчин).

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу профілактики розвитку рецидивів у хворих на ЕСО було обстежено дві групи пацієнтів: перша група включала 33 хворих (18 чоловіків і 15 жінок); друга група - 36 хворих (20 чоловіків і 16 жінок). Вік хворих в обох групах був від 20 до 49 років. Хворі другої групи одержували, лікування ЕСО згідно з відомим способом-прототипом, хворі першої групи - згідно з заявленим способом.

При імунологічному обстеженні у всіх хворих, що включені до обох груп встановлено наявність вираженого імунодефіцитного стану (переважно II-III ступеню за класифікацією Г.М. Дранніка), про що свідчило наявність Т-лімфопенії (зниження кількості CD3+-клітин), зменшення числа CD4+-лімфоцитів (Т-хелпери/індуктори) при зниженні також кількості CD8+-клітин (Т-супресорів/кілерів) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8.

В результаті проведених досліджень встановлено, що в першій групі хворих на ЕСО з наявністю імунodefіцитних станів розвиток рецидиву хвороби виникли у 5 (15,2±1,3 %) першої групи були клінічні ознаки ЕСО. В другій групі, хворі якої отримували лікування із способом-прототипом, клінічна симптоматика ЕСО виявлена у 11 хворих цієї групи (30,6±2,1 %). При цьому, клінічна симптоматика рецидиву розвинулася переважно протягом 50-70 днів від зникнення клінічних проявів хвороби. Отже, рецидив захворювання у хворих першої групи вдвічі рідше, ніж в обстежених хворих другої групи.

Імунологічні показники у пацієнтів обох груп до початку імункорекції були однотиповими та характеризувались Т-лімфопенією (зниженням рівня CD-3+-клітин в першій групі в середньому до 48,7±2,1 %), при референтній нормі 69,3±2,4 % (P<0,01) та в другій групі до 49,2±2,3 % (P<0,01). В 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±1,7 % (при нормі 43,5±1,8 %; P<0,001). Кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) була помірно зниженою, складаючи в середньому 17,8±1,3 % (у здорових - 18,3±1,4 %; P>0,05) (табл. 1).

Таблиця 1

Імунологічні показники в обстежених хворих на ЕСО до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники		Норма	Способи лікування ЕСО		P ₂
			Заявлений (n=33) перша група	Відомий (прототип) (n=36) друга група	
CD3+	%	69,3±2,4	48,7±2,1	49,2±2,3	>0,1
			P ₁ <0,01	P ₁ <0,01	
	Г/л	1,32±0,03	0,78±0,003	0,79±0,04	>0,1
			P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	
CD4+	%	44,5±1,8	30,2±1,7	31,1±1,8	>0,05
			P ₁ <0,01	P ₁ <0,01	
	Г/л	0,85±0,03	0,48±0,03	0,5±0,03	>0,1
CD8+	%	22,6±1,2	19,5±1,0	19,9±1,1	>0,1
			P ₁ =0,05	P ₁ >0,05	
	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	1,56±0,04	>0,1
			P ₁ <0,01	P ₁ <0,01	
CD22+	%	22,1±1,1	20,1±1,0	20,6±1,1	>0,1
	Г/л		P ₁ >0,05	P ₁ >0,05	
		0,42±0,02	0,32±0,02	0,33±0,02	>0,1
			P ₁ =0,05	P ₁ =0,05	
α-ІФН, пг/мл		58,1±2,2	53,2±2,3	56,4±2,6	>0,1
			P ₁ >0,1	P ₁ >0,1	
γ-ІФН, пг/мл		94,7±2,8	92,1±2,1	94,0±2,8	>0,1
			P ₁ >0,05	P ₁ >0,05	

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

У хворих на ЕСО в гострий період хвороби було також виявлено суттєве зменшення концентрації сироваткових інтерферонів (α- та γ-ІФН). Вміст α-ІФН у крові був на нижній межі референтної норми (53,2±2,3 пг/мл - в першій та 56,4±2,6 пг/мл - в другій групі відповідно; P>0,1). Рівень γ-ІФН в крові хворих на ЕСО першій групі складав у середньому 92,1±2,1 пг/мл, а в другій групі - 94,0±2,8 пг/мл (P>0,05), що не виходило за межі норми. Таким чином, нормальний або зменшений вміст сироваткових ІФН у хворих у періоді загострення запального процесу свідчить про відсутність в організмі активної імунної відповіді на антиген. Вірогідні різниці між імунологічними показниками у хворих першої та другої груп 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 хоріоретиніти були однотиповими.

Здійснення повторного імунологічного обстеження у хворих на ЕСО з наявністю імунодефіцитних станів після завершення курсу імунокорекції показало, що в першій групі, які отримувала гепон, 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. 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).

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

Після закінчення курсу імунокорекції згідно з заявленим способом у хворих першої групи спостерігалась також тенденція до підвищення рівня показників інтерферогенезу (α- та γ-ІФН). У хворих на ЕСО першої групи, яким вводився гепон, як імуномодулюючий препарат, відмічалось вірогідне зростання рівня α-ІФН в середньому до 151,1±3,1 пг/мл, що було в 2,8 разу вище у порівнянні з початково низьким рівнем (53,2±2,3 пг/мл; P<0,01). У пацієнтів другої групи вміст сироваткового α-ІФН мав лише тенденцію до зростання, (81,6±2,3 пг/мл; P<0,05).

Таблиця 2

Імунологічні показники в обстежених хворих на ЕСО після лікування (M±m)

Імунологічні показники		Норма	Способи лікування ЕСО		P ₂
			Заявлений (n=33) перша група	Відомий (прототип) (n=36) друга група	
CD3+	%	69,3±2,4	66,2±2,5	52,5±2,4	<0,05
			P ₁ >0,05	P ₁ <0,01	
	Г/л	1,32±0,03	1,22±0,05	0,089±0,04	<0,05
CD4+	%	44,5±1,8	43,2±2,1	34,5±2,1	<0,05
			P ₁ >0,05	P ₁ <0,01	
	Г/л	0,85±0,03	0,8±0,04	0,59±0,04	<0,01
			P ₁ >0,05	P ₁ <0,01	
CD8+	%	22,6±1,2	22,5±1,3	20,1±1,2	>0,05
			P ₁ >0,05	P ₁ >0,05	
	Г/л	0,43±0,02	0,42±0,02	0,34±0,02	=0,05
			P ₁ >0,1	P ₁ <0,05	
CD4/CD8		1,96±0,05	1,92±0,05	1,72±0,04	<0,05
			P ₁ >0,1	P ₁ <0,01	
CD22+	%	22,1±1,1	22,0±1,3	21,0±1,2	>0,05
			P ₁ >0,1	P ₁ >0,05	
	Г/л	0,42±0,02	0,41±0,02	0,36±0,02	>0,05
			P ₁ >0,1	P ₁ =0,05	
α-ІФН, пг/мл		58,1±2,2	151,2±3,1	81,6±2,3	<0,01
			P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	
γ-ІФН, пг/мл		94,7±2,8	217,8±2,9	106,4±3,4	<0,001
			P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	

Також встановлено збільшення концентрації γ-ІФН у сироватці крові в обстежених хворих, причому після завершення курсу лікування гепоном (перша група) відбувалася суттєве зростання цього показника. Таким чином, протизапальні властивості гепону виявляються у зростанні інтерферогенезу (α- та γ-ІФН). Отже, включення гепону в комплекс імунокорекції хворих на ЕСО з наявністю вторинних імунодефіцитних станів забезпечує імунорегуляторний ефект як відносно клітинних показників імунітету, так і стосовно продукції ендogenous інтерферону за їх вмістом у сироватці крові хворих. В клінічному плані це запобігає обтяженню клінічного перебігу хоріоретиніту та забезпечує профілактику лінійно-запальних ускладнень у цих хворих.

Приводимо конкретний приклад використання заявленої корисної моделі.

Хворий К., 37 років, службовець, звернувся до лікаря із скаргами на зниження слуху, головний біль. З анамнезу відомо - хворіє на ексудативний середній отит протягом 3-х років, загострення виникають 4-5 разів на рік.

Імунограма хворого К. 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); інтерфероновий статус: α -ІФН - 51 пг/мл, γ -ІФН - 90 пг/мл.

Заключення по імунограмі: виражена Т-лімфопенія, дефіцит кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшення імунорегуляторного індексу; недостатній інтерфероногенез (зменшення вмісту сироваткових α - та γ -ІФН). Такі дані імунологічного обстеження відповідають вторинному імунодефіциту II ступеня.

У зв'язку з цим хворому призначено лікування відповідно до заявленого способу - протизапальні (ібупрофен по 1 табл. тричі на добу), антигістамінні (діазолін по 0,1 г тричі на добу), судиннозвужуючі (0,1 % розчин адреналіну по 1 краплі у слуховий прохід) та додатково гепон по 1 мг препарату 2 рази на день 7 діб поспіль у вигляді вушних крапель. Розчин готували *ex tempore* на 1,0 мл ізотонічного розчину хлористого натрію (фізіологічний розчин).

Під впливом лікування стан хворого суттєво покращився вже на третю добу вживання гепону - зменшилась загальна слабкість, нормалізувалася температура тіла, покращився слух. Симптоми загострення зникли на 5-ту добу від початку лікування.

Після завершення імунокорекції 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); інтерфероновий статус α -ІФН - 146 пг/мл, γ -ІФН - 180 пг/мл.

Отже, в результаті проведеного повторного імунологічного дослідження було встановлена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, а саме, ліквідація Т-лімфопенії (CD3+ - 65 %), збільшення кількості Т-хелперів (CD4+ - до 45 %), зростав рівень сироваткових ІФН, що свідчить про відновлення адекватної імунної відповіді на вірусний антиген. У клінічному плані захворювання перебігало циклічно, завершилося повним одужанням хворого. Хворий К. одужав на 7-му добу від початку лікування.

Таким чином, заявлений спосіб сприяє покращенню клінічного перебігу хвороби відсутністю розвитку гнійно-запальних ускладнень середнього вуха у хворих на ЕСО порівнянні із відомим способом-прототипом. Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на введення гепону. Гепон є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною та немає протипоказань до введення. Спосіб не потребує дорогих препаратів, економічно корисний, має суттєві переваги відносно прототипу і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб імунокорекції у хворих на ексудативний середній отит з наявністю вторинних імунодефіцитних станів, що включає введення протизапальних, десенсибілізуючих та судинозвужуючих препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково хворим призначається гепон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що гепон вводять по 1 мг препарату 2 рази на день 7-10 діб поспіль у вигляді вушних крапель, розчин готують *ex tempore* на 1,0 мл ізотонічного розчину хлористого натрію (фізіологічний розчин).

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601