



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 90667

(13) U

(51) МПК

A61P 31/22 (2006.01)

A61K 35/76 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 13951**

(22) Дата подання заявки: **02.12.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.06.2014**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Денисенко Ольга Іванівна (UA),  
Волошина Наталія Олександрівна (UA)**

(73) Власник(и):

**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,  
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)**

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУГРИ ЗВИЧАЙНІ НА ТЛІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на вугри звичайні на тлі герпесвірусної інфекції шляхом призначення комплексного етіопатогенетичного лікування (антибіотик, топічний ретиноїд, адапален, бензоїл пероксид впродовж не менше одного місяця), причому з метою підвищення результатів лікування у разі виявлення в організмі клініко-імунологічно активної чи реактивованої герпесвірусної інфекції та вторинного імунодефіцитного стану додатково призначають антивірусний препарат гропрінозин (по 0,5 шість разів на день) впродовж 10 днів, наступні 10 днів - по 0,5 чотири рази на день, а з 21 дня призначають імунотропний препарат тималін по 1 мл внутрішньом'язово через день 5-7 ін'єкцій при легкому ступені вторинного імунодефіциту, а при другому ступені імунодефіциту гропрінозин призначають по 0,5 шість разів на добу впродовж двох тижнів, наступні два тижні - по 0,5 чотири рази на добу, а подальший стан імунореабілітації здійснюють тималіном по 1 мл через день 8-12 ін'єкцій на курс.

UA 90667 U



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема дерматології, і може бути використана для лікування хворих на вугри звичайні.

Вугри звичайні, або акне, - найбільш поширена хвороба шкіри, що супроводжується торпідним перебігом, частими рецидивами, низькою ефективністю лікування та завдає пацієнтам глибоких психологічних страждань, негативно впливає на якість їх життя (Коган Б.Г., Верба Е.А. Новые подходы в комбинированом лечении акне: взгляд на проблему с точки зрения практического здравоохранения // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2012 - № 3(46) - С. 72-76; Степаненко В.І., Клименко А.В. Акне і акнеподібні дерматози (розацеа, демодекоз): стратегія комплексної етапної терапії // Клін. імунол., алергол., інфектол. - 2010. - № 1. - с. 86-96; Collier Ch., Harper J., Cautrell W. The prevalence of acne in adult 20 years and older // Am. J. Acad. Dermatol. - 2008. - Vol. 14-P. 143-152). У підлітковому віці вугри звичайні з різними ступенями проявів зустрічаються у 100 % юнаків та 80 % дівчат з піком захворювання в 15-16 років (Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы - М.: ООО "ЮТКОМ". - 2009-288 с.). В цьому віці захворювання уражає переважно ділянки обличчя і шиї та перебігає в середньотяжкій та тяжкій формах, часто рецидивує із затяжним перебігом рецидивів (Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2011. - № 3(42) - С. 66-72) та низькими результатами лікування, складаючи значну медико-соціальну проблему в дерматології. Найбільш поширеною є середньотяжка форма акне.

Відомо, що торпідності перебігу акне сприяють хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту (холецистити, реактивні гепатити, гастрити, дисбіоз кишечника та ін.), інші інфекційні процеси, а доповнення до схем лікування жовчогінно-гепатопротекторів чи коректорів дисбіозу кишечника покращують результати лікування акне (Кацамбас А.Д., Лотти Т.Н. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний - М.: Пресс-информ, 2009. - С. 19-24).

Проте зазначені вдосконалення в існуючі способи лікування все ще дають неналежні результати, тому подальший пошук шляхів оптимізації лікування цієї недуги є актуальним.

Прототипом-аналогом лікування акне вибрані Рекомендації Європейського дерматологічного форуму (2011), згідно з якими при середньотяжкій формі акне призначають адапален, бензоїлпероксид, топічні ретиноїди та системні антибіотики, переважно кліндаміцин (викладено в статті Коган Б.Г., Верба Е.А. Новые подходы в комбинированом лечении акне: взгляд на проблему с точки зрения практического здравоохранения // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2012. - № 3(46) - С. 72-76) впродовж не менше одного місяця.

Недоліком наведеного прототипу є відсутність урахування можливої супутньої герпесвірусної інфекції, як фактора ендогенної інтоксикації та вторинного імунодефіциту, етапу імунної системи організму пацієнта та можливих побічних дій від тривалого вживання антибіотиків, в першу чергу антибіотик-асоційованого дисбіозу кишечника (Запольский М.Э. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцируемые заболевания // Дерматол. и венерол. - 2012 - № 3(57) - С. 24-32).

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування акне, підвищити його ефективність. Запропонований спосіб реалізується шляхом детального опитування хворого щодо наявності в анамнезі герпетичних висипань на губах чи статевих органах, визначенні в крові антитіл до простих герпесвірусів першого та другого типу (імуноферментним методом імуноглобулінів G як показника хронічного процесу та імуноглобуліну M як показника гострого герпесвірусного процесу чи реактивації хронічного процесу). Водночас вивчається анамнестично, чи є прояви синдрому хронічної втоми (немотивована підвищена втомлюваність більш ніж 6 місяців, дратівливість, поганий сон, субфебрильна температура, артралгії та ін.) та здійснюється аналіз імунограми, уточнюється ступінь імунодефіциту за А.М. Земсковим, А.В. Карауловим (Клиническая иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006-320 с.). Синдром хронічної втоми - один з найбільш частих неспецифічних проявів вторинного імунодефіциту різного походження (Нестерова И.В., Балпасова И.П. [и др.] Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотониновой регуляции // Цитокины и воспаление, 2006. - Т. 5, № 2. - С. 3-14).

Подальша реалізація способу полягає в тому, що за наявності синдрому хронічної втоми, доказів за імуноферментним методом наявності простих герпесвірусів в активній фазі (Herpes labialis) в анамнезі, позитивні титри імуноглобуліну M - гостра фаза, чи імуноглобулінів G + M реактивація хронічної форми) та знижених показників імунограми, до стандартного комплексу лікування акне (адапален + бензоїлпероксид + топічний ретиноїд + антибіотик) додатково призначається антивірусний препарат з імуномодуючою активністю інозину пранобекс (гропринозин) по 0,5 × 6 разів на день 10 днів, наступні 10 днів - по 0,5 × 4 рази на день, а з 21 дня додатково призначається природний засіб імунореабілітації - екстракт вилочкової залози

тималін по 1 мл в/м через день 5-7 ін'єкцій при початково першому (легкому) ступені вторинного імунодефіциту. При другому ступені вторинного імунодефіциту інозину пранобекс (гропринозин - Ріхтер Гедеон, Угорщина) по 0,5 × 6 разів на день призначається 2 тижні, потім по 0,5 × 4 рази - 2 тижні, а подальший етап імунореабілітації здійснюється тималіном по 1 мл в/м через день 8-12 ін'єкцій.

Контроль ефективності лікування здійснюється за клінічними проявами акне та синдрому хронічної втоми, показниками імунограми в динаміці: через 1, 2, 3 місяці від початку лікування. При недостатньому покращенні показників імунограми через два місяці від початку лікування курс тималінотерапії повторюють в половинному об'ємі від початкового (4-6 ін'єкцій).

Спільними ознаками аналога-прототипу та запропонованого методу лікування акне є використання в лікуванні адапалену, бензоїлпероксиду, топічного ретиноїду та антибіотика.

Відмінність корисної моделі від аналога-прототипу полягає в тому, що:

1. виявляємо анамнестично наявність герпетичних висипань на губах чи статевих органах, клінічних ознак синдрому хронічної втоми, імуноферментних доказів активної фази герпетичної інфекції за показником імуноглобуліну М чи реактивації хронічної форми за показниками титрів імуноглобулінів G та M, а також оцінки параметрів імунограми;

2. здійснюємо антивірусну терапію препаратом з антивірусною та імуномодулюючою активністю - інозином пранобекс (гропринозином), а в подальшому завершуємо імунокорекцію тималіном диференційовано згідно з виявленими у хворих ступенями вторинного імунодефіциту.

Визначення термінів

Вугри звичайні (акне) - поліморфне мультифакторне хронічне захворювання шкіри, що виникає внаслідок гіперпродукції і дисбалансу ліпідів секрету сальних залоз, фолікулярного гіперкератозу із звужуванням протоків сальних залоз, розмноженням бактерій і розвитку запалення.

Синдром хронічної втоми - неспецифічний синдром, що супутній численним захворюванням, в тому числі хронічним інфекційним, вірусним, імунодефіцитним станом, що проявляється немотивованою щоденною втомою впродовж не менше 6 місяців, зниженням працездатності, дратівливістю, депресією, артралгією, міальгією чи субфебрильною температурою.

Вторинний імунодефіцит - ослаблення імунної системи організму, що характеризується підвищеною схильністю до інфекційних процесів чи торпідного їх перебігу, зниженими показниками імунограми за встановленої причини (соматичні чи інфекційні захворювання, окрім ВІЛ).

Теоретичне підґрунтя для використання способу

Герпесвіруси, особливо прості першого та другого типу (ВПГ 1/2), дуже поширена латентна інфекція, що вражає більшість тканин організму, особливо імунну систему. Частота уражень коливається від 40 % у молодих осіб до 90-92 % у літніх людей (Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 375 с.). Проявляється епізодами герпетичних висипань у 8-12 % інфікованих як прояв активації процесу, але в 2-3 частіше реактивація так і не має клінічних проявів, окрім неспецифічного синдрому хронічної втоми та знижених показників імунограми. Єдиним надійним діагностичним проявом хронічного процесу є виявлення в крові підвищених титрів до ВПГ за імуноглобуліном G, а реактивації - за додатковим виявленням цих титрів антитіл до ВПГ за імуноглобуліном M. Але ця інфекція здатна погіршити перебіг та результати лікування будь-якої наявної в організмі хвороби: артритів, ХОЗЛ, інших хронічних інфекцій (Нестерова И.В., Балпасова И.П. [и др.]. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у ЛИЦ " с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинко-иммунологические черты и особенности серотониновой регуляции // Цитокины и воспаление. 2006. - Т. 5, № 2. - С. 3-14). В останні роки за наявності торпідних, рецидивуючих процесів в організмі рекомендується пошук хронічних вірусних інфекцій методами імуноферментним чи полімеразної ланцюгової реакції, і в разі доказів активної фази чи реактивації хронічної фази пропонуються антивірусні та імуномодулювальні препарати (Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека // Укр. мед. часопис. - 2012 - № 5(91) - С. 94-105).

За таких поглядів в нашому випадку розглядається хвороба вугри звичайні та герпесвірусна інфекція (Bill першого та другого типу).

Гропринозин (Ріхтер Гедеон, Угорщина) - один із ефективних антивірусних препаратів, який на відміну від більшості антивірусних препаратів (ацикловір, валацикловір, ганцикловір) має набагато менше побічних ефектів та додатково має імуномодулювальні властивості, що є особливо важливим, обґрунтованим у випадку, який поданий до розгляду.

Критерії ефективності лікування за аналогом-прототипом та запропонованим методом:

А. на основному етапі (денний стаціонар 18-20 днів + 10-12 днів амбулаторно):

- 1) швидкість регресу шкірних елементів акне;
- 2) період настання неповної ремісії;
- 3) зміни показників імунотропічності за місяць лікування;

Б. на амбулаторно-поліклінічному етапі:

- 1) частота рецидивів;
- 2) тривалість рецидивів;
- 3) тривалість ремісій;
- 4) тривалість потреби застосування топічних ретиноїдів;
- 5) частота нормалізації параметрів імунотропічності.

Позитивні ефекти запропонованого методу виявлені при апробації у 14 хворих на акне середнього ступеня тяжкості з активною чи реактивованою формою герпесвірусної інфекції лікованих за аналогом- прототипом (група порівняння) та у 21 хворого з такими ж проявами акне та герпес-вірусної інфекції, лікованих за запропонованим методом (основна група). Оцінку ефективності лікування здійснювали за перший місяць лікування та за спостереженнями впродовж одного року на амбулаторно-поліклінічному етапі. Результати спостережень наведені в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Динаміка проявів акне в основній і порівняльній групах за перший місяць лікування

| № п/п | Критерії ефективності                            | Група порівняння,<br>n=14        | Основна група,<br>n=21             |
|-------|--------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 1.    | Початок регресу елементів акне (день початку)    | з 18-21 дня                      | з 12-14 дня                        |
| 2.    | Частота неповної ремісії (у випадках)            | у 8 з 14 (більше ніж у половини) | у 2/3 (14 з 21)                    |
| 3.    | Частота нормалізації параметрів імунотропічності | у 2 з 14 (у 1/7)                 | більше, ніж у половини (у 11 з 21) |

Примітка: через малу вибірку виведення відсотків статистично є неправомірним.

Таблиця 2

Оцінка ефективності лікування акне в основній і порівняльній групах при спостереженні впродовж року

| № п/п | Критерії ефективності                                                 | Група порівняння,<br>n=14 | Основна група,<br>n=21       | Р     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------|
| 1.    | Частота рецидивів (у випадках)                                        | у половини (у 7 з 14)     | у третини (7 з 21)           | >0,05 |
| 2.    | Тривалість рецидивів (у днях)                                         | 31,4 $\pm$ 3,32 дня       | 26,1 $\pm$ 2,12              |       |
| 3.    | Тривалість ремісій (у місяцях)                                        | 3,5 $\pm$ 0,32            | 5,3 $\pm$ 0,16               |       |
| 4.    | Тривалість потреби застосування топічних ретиноїдів (у міс.)          | 6,0 $\pm$ 0,11            | 4,0 $\pm$ 0,11               | <0,05 |
| 5.    | Частота нормалізації імунотропічності після 3-х місяців спостереження | у 6 з 14                  | більше ніж у 2/3 (у 15 з 21) | -     |

За даними таблиць 1 і 2 видно, що впродовж першого місяця лікування за запропонованим методом є переваги за початком регресу висипних елементів, частотою настання неповної ремісії та випадками нормалізації імунотропічності, а впродовж річного спостереження вірогідно більшою була тривалість ремісії та коротшим на 2 місяці був період застосування дороговартісних топічних ретиноїдів.

Технічний результат. Застосування запропонованого способу лікування акне шляхом верифікації активної (реактивованої хронічної) форми вірусів простого герпесу першого та другого типу та лікування з включенням послідовно гріпронозину 21-28 днів та тималіну 7-12

ін'єкцій через день згідно з виявленими ступенями імунодефіциту сприяє покращенню результатів лікування акне в ближньому (1 місяць) та віддаленому (1 рік) періодах.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування хворих на вугри звичайні на тлі герпесвірусної інфекції шляхом призначення комплексного етіопатогенетичного лікування (антибіотик, топічний ретиноїд, адапален, бензоїл пероксид впродовж не менше одного місяця), який відрізняється тим, що з метою підвищення результатів лікування у разі виявлення в організмі клініко-імунологічно активної чи
- 10 реактивованої герпесвірусної інфекції та вторинного імунодефіцитного стану додатково призначають антивірусний препарат гропрінозин (по 0,5 шість разів на день) впродовж 10 днів, наступні 10 днів - по 0,5 чотири рази на день, а з 21 дня призначають імунотропний препарат тималін по 1 мл внутрішньом'язово через день 5-7 ін'єкцій при легкому ступені вторинного імунодефіциту, а при другому ступені імунодефіциту гропрінозин призначають по 0,5 шість
- 15 разів на добу впродовж двох тижнів, наступні два тижні - по 0,5 чотири рази на добу, а подальший стан імунореабілітації здійснюють тималіном по 1 мл через день 8-12 ін'єкцій на курс.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

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