



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98639** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|--|
| (21) Номер заявки: u 2014 03702 | (72) Винахідник(и): Український Сергій Олексійович (UA), Казакова Світлана Євгеніївна (UA), Українська Ольга Юріївна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 10.04.2014 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.05.2015 | (73) Власник(и): Український Сергій Олексійович, Красна площа, 1, кв. 70, м. Луганськ, 91055 (UA), Казакова Світлана Євгеніївна, вул. Оборонна, 16, кв. 4, м. Луганськ, 91031 (UA), Українська Ольга Юріївна, кв. Сазонова, 7, кв. 36, м. Луганськ, 91034 (UA) |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2015, Бюл.№ 9 | |

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ІМУННОГО СТАТУСУ В ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ТРИВОЖНИЙ РОЗЛАД

(57) Реферат:

Спосіб корекції імунного статусу в хворих на генералізовані тривожні розлади включає введення імуноактивного препарату циклоферону.

UA 98639 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до психіатрії.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі збільшенням частоти захворюваності в сучасних умовах на генералізовані тривожні розлади (ГТР). Відомо, що зрушення з боку імунологічних показників обумовлює затяжний перебіг захворювання в хворих з різноманітною патологією, в тому числі з наявністю порушень психічної сфери. Тому розробка раціональних підходів до корекції імунного статусу у осіб з наявністю психічних захворювань є важливою задачею для сучасної медицини.

Існує спосіб корекції імунного статусу в хворих на ГТР шляхом призначення таким пацієнтам препаратів нуклеїнових кислот, з урахуванням їхнього позитивного впливу на імунний статус хворих (Фролов В.М., Ткачук З.Ю. Сучасний вітчизняний препарат нуклеїнат в клінічній практиці (огляд літератури та матеріали особистих досліджень) // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 4. - С. 217-227).

Цей спосіб єдиний з існуючих і тому вибраний як найближчий аналог (прототип).

До недоліків прототипу належить те, що у частини хворих, особливо при тяжкому перебігу ГТР, тривалий час зберігаються порушення імунологічного гомеостазу, а саме зміни з боку клітинної ланки імунітету та показників цитокінового профілю крові (ЦПК). Тому відомий спосіб потребує подальшого удосконалення.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення відомого способу корекції імунного статусу в хворих на ГТР, саме прискорення одужання хворих та нормалізації показників клітинного імунітету та ЦПК.

Поставлена задача вирішується шляхом використання як імуноактивного препарату циклоферону.

Циклоферон - це сучасний імуноактивний препарат, який належить до класу акридонів. Даний засіб має імуномодуючі, антипроліферативні, протипухлинні та противірусні ефекти.

Наша пропозиція щодо використання циклоферону при лікуванні хворих на ГТР базується на встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці закономірності, що циклоферон у хворих на ГТР регулює продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду низки цитокінів, а також сприяє корекції вихідно змінених показників клітинної ланки імунітету.

Заявлений спосіб корекції імунного статусу в хворих на ГТР здійснюється таким чином. При встановленні діагнозу ГТР та наявності ознак порушень імунного статусу хворому призначають в якості імуноактивного препарату циклоферон внутрішньо по 3-4 таблетки на прийом через день протягом 20-22 діб поспіль.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих на РДР - основна (34 особи) і група зіставлення (30 осіб). Хворі основної групи одержували корекцію імунного статусу відповідно до заявленого способу, хворі групи зіставлення - відповідно до способу-прототипу. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих та тяжкістю клінічного перебігу захворювання.

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що до початку корекції імунного статусу в обох групах хворих на ГТР виявлялися певні зсуви з боку вивчених клітинних показників імунітету. Вказані імунні порушення принципово характеризувались вірогідним зменшенням показника РБТЛ з ФГА, що свідчило про пригнічення функціонального стану Т-лімфоцитів, наявністю Т-лімфопенії різного ступеня вираженості та дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у суттєвому зменшенні числа CD4+-клітин (Т-хелперів/індукторів) на фоні лише помірного зниження числа Т-супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцитів); в той же час вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків зберігався біля нижньої межі норми, як це відображено у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ГТР до початку корекції імунного статусу (M±m)

| Імунологічні показники | Норма | Групи обстежених хворих | | P |
|------------------------|-----------|-------------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=34) | зіставлення (n=30) | |
| CD3+ % | 69,6±1,6 | 47,5±0,7** | 48,0±0,8** | >0,05 |
| Г/л | 1,3±0,03 | 0,84±0,02** | 0,85±0,03** | >0,1 |
| CD4+ % | 45,5±1,2 | 32,9±0,5** | 33,4±0,4** | >0,05 |
| Г/л | 0,86±0,02 | 0,58±0,04** | 0,59±0,04** | >0,1 |
| CD8+ % | 22,5±0,8 | 20,5±0,5 | 20,6±0,6 | >0,05 |
| Г/л | 0,42±0,01 | 0,37±0,01* | 0,38±0,02* | >0,1 |
| CD4/CD8 | 2,02±0,03 | 1,60±0,03** | 1,62±0,02** | >0,1 |
| CD22+ % | 21,6±0,9 | 20,7±0,8 | 20,9±0,5 | >0,05 |
| Г/л | 0,41±0,02 | 0,36±0,021 | 0,37±0,02 | >0,1 |
| РБТЛ % | 65,5±2,2 | 49,3±0,9** | 49,9±0,8** | >0,05 |

Примітка: у табл. 1-4 вірогідність розбіжностей відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

При повторному проведенні імунологічних досліджень після завершення курсу корекції імунного статусу було встановлено, що в основній групі хворих, які отримували циклоферон згідно заявленого способу, відмічено суттєве покращення імунологічних показників, що характеризують стан клітинної ланки імунітету. Дійсно, у цих пацієнтів відмічена ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до нижньої межі норми лімфоцитів з фенотипом CD4+ (Т-хелперів/індукторів) та імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8 (табл. 2).

В групі зіставлення, яка отримувала корекцію за допомогою відомого способу-прототипу, також відмічалася позитивна динаміка з боку імунологічних показників, однак суттєво менш виражена. Тому після завершення курсу корекції імунного статусу в хворих групи зіставлення кількісні та функціональні показники клітинної ланки імунітету (кількість CD3+ та CD4+клітин, індекс CD4/CD8, показник РБТЛ) залишалися вірогідно нижче як норми, так і відносно показників в основній групі (табл. 2).

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ГТР після завершення корекції імунного статусу (M±m)

| Імунологічні показники | Норма | Групи обстежених хворих | | P |
|------------------------|-----------|-------------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=34) | зіставлення (n=30) | |
| CD3+ % | 69,6±1,6 | 68,8±1,9 | 54,7±1,3* | <0,05 |
| Г/л | 1,3±0,03 | 1,28±0,03 | 1,03±0,02* | <0,05 |
| CD4+ % | 45,5±1,2 | 45,1±1,4 | 38,9±1,3* | <0,05 |
| Г/л | 0,86±0,02 | 0,86±0,02 | 0,74±0,02* | <0,05 |
| CD8+ % | 22,5±0,8 | 22,3±1,3 | 21,7±0,9 | >0,05 |
| Г/л | 0,42±0,01 | 0,41±0,03 | 0,39±0,01 | >0,1 |
| CD4/CD8 | 2,02±0,03 | 2,02±0,04 | 1,79±0,04* | <0,05 |
| CD22+ % | 21,6±0,9 | 21,1±0,9 | 20,9±0,8 | >0,05 |
| Г/л | 0,41±0,02 | 0,39±0,03 | 0,38±0,01* | >0,1 |
| РБТЛ % | 65,5±2,2 | 65,3±1,9 | 57,8±1,7* | <0,05 |

У результаті проведених імунологічних досліджень у хворих на ГТР до початку курсу корекції імунного статусу було встановлені вірогідні порушення з боку показників ЦПК, що були однотипові в обох групах обстежених, які знаходилися під наглядом - основній та зіставлення (табл. 3).

Таблиця 3

ЦПК хворих на ГТР до початку проведення курсу корекції імунного статусу ($M \pm m$)

| Показники | Норма | Групи обстежених | | P |
|----------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=34) | зіставлення (n=30) | |
| ІЛ-1 β , пг/мл | 8,6 \pm 0,5 | 16,7 \pm 0,7** | 16,5 \pm 0,6** | >0,05 |
| ІЛ-4, пг/мл | 47,2 \pm 1,6 | 57,7 \pm 1,1* | 57,2 \pm 1,3* | >0,05 |
| ІЛ-10, пг/мл | 1,28 \pm 0,05 | 1,52 \pm 0,07* | 1,51 \pm 0,05* | >0,05 |
| ФНП α , пг/мл | 5,4 \pm 0,3 | 10,1 \pm 0,5*** | 10,0 \pm 0,7*** | >0,05 |

Так, концентрація прозапальних цитокінів - інтерлейкіну (ІЛ) ІЛ-1 β та фактору некрозу пухлини альфа (ФНП α) була підвищена відносно норми: в основній групі концентрація ІЛ-1 β перевищувала значення норми в середньому в 1,93 рази ($P < 0,001$), складаючи при цьому в середньому (16,7 \pm 0,7) пг/мл, а у групі зіставлення - в 1,92 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи при цьому в середньому (16,5 \pm 0,5) пг/мл. Рівень ФНП α у крові був вище норми у осіб основної групи в 1,91 рази ($P < 0,001$) та досягав значення в середньому (10,1 \pm 0,5) пг/мл, а у осіб групи зіставлення - в 1,90 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи (10,0 \pm 0,7) пг/мл. До початку проведення курсу корекції імунного статусу в хворих на ГТР концентрація ІЛ-4 у крові обстежених до початку проведення курсу корекції була збільшена у середньому в 1,22 рази у основній групі ($P < 0,05$) і складала при цьому (57,7 \pm 1,1) пг/мл, в групі зіставлення кратність підвищення цього показника складала в 1,21 рази стосовно норми ($P < 0,05$) та він дорівнював (57,2 \pm 1,3) пг/мл. Вміст протизапального ЦК ІЛ-10 була збільшений у 1,2 рази відносно норми у основній та групі та групі зіставлення ($P < 0,05$).

Таблиця 4

ЦПК хворих на ГТР після проведення курсу корекції імунного статусу ($M \pm m$)

| Показники | Норма | Групи обстежених | | P |
|----------------------|-----------------|------------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=34) | зіставлення (n=30) | |
| ІЛ-1 β , пг/мл | 8,6 \pm 0,5 | 8,8 \pm 0,8 | 12,0 \pm 0,8** | >0,05 |
| ІЛ-4, пг/мл | 47,2 \pm 1,6 | 48,0 \pm 1,1 | 53,9 \pm 1,1* | >0,05 |
| ІЛ-10, пг/мл | 1,28 \pm 0,05 | 1,31 \pm 0,03 | 1,42 \pm 0,04* | >0,05 |
| ФНП α , пг/мл | 5,4 \pm 0,3 | 5,6 \pm 0,4 | 7,8 \pm 0,4** | >0,05 |

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення курсу корекції імунного статусу було встановлено, що в основній групі мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників ЦПК, що характеризувалася зниженням концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ФНП α) на фоні помірного зменшення вмісту протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10)(табл. 4).

У групі зіставлення мала місце незначна тенденція до відновлення показників ЦПК, однак суттєво менша, ніж у осіб основної групи. Тому після завершення курсу корекції імунного статусу в обстежених цієї групи вивчені показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи.

Так, вміст ІЛ-1 β в осіб групи зіставлення в цей період обстеження залишався у 1,42 рази вище норми ($P < 0,01$), концентрація ФНП α - в 1,48 рази вище норми ($P < 0,01$). Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-4 в осіб групи зіставлення на момент завершення курсу корекції імунного статусу залишалася вище нормальних значень у 1,14 рази ($P < 0,05$), вміст ІЛ-10 в крові осіб групи зіставлення залишався в 1,1 рази вище норми ($P < 0,05$).

У клінічному плані при використанні заявленого способу відмічалися більш ранні строки ліквідації клінічної симптоматики ГТР, ніж при застосуванні відомого способу прототипу. В цілому отримані дані свідчать, що застосування циклоферону з метою корекції імунного статусу в хворих на ГТР патогенетично обґрунтовано та клінічно доцільно.

Заявлений спосіб добре переноситься хворими, нами не було виявлено жодних побічних ефектів від проведення лікування, алергічні реакції на вживання запропонованих препаратів також були відсутні. Умовний економічний ефект від його використання складає біля 160 грн. на 1 хворого. Спосіб корисний і може бути використаний в умовах психіатричної практики.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора В., 35 років, бухгалтер, звернулася за медичною допомогою зі скаргами на занепокоєння без причини, відчуття інтенсивного хвилювання, підвищену дратівливість, емоційну нестриманість, напруженість, розлади сну, утруднення, стиснення в грудях, головний біль, відчуття посмикування у м'язах, внутрішнє тремтіння, метушливість, неможливість розслабитися від внутрішнього напруження. На підставі психопатологічного дослідження даних встановлено діагноз генералізованого тривожного розладу.

При проведенні спеціального імунологічного дослідження в хворій В. було відмічено наявність порушень імунних показників: вміст CD3+ - 0,84 Г/л, CD4+ - 0,59 Г/л, CD8+ - 0,39 Г/л, CD22+ - 0,37 Г/л, РБТЛ - 52,5 %; рівень ІЛ-1β у сироватці крові складав 16,7 пг/мл, ФНПа - 10,8 пг/мл, ІЛ-4-57,8 пг/мл, ІЛ-10-1,55 пг/мл.

Хворій було призначено корекцію показників імунного статусу, а саме імуноактивний препарат циклоферон внутрішньо по 3 таблетки на прийом через день протягом 20 діб поспіль. Повторне обстеження після завершення корекції згідно до заявленого способу дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників: вміст CD3+ - 1,29 Г/л, CD4+ - 0,85 Г/л, CD8+ - 0,42 Г/л, CD22+ - 0,41 Г/л, РБТЛ - 64,0 %; концентрація ІЛ-1β - 9,0 пг/мл, ФНПа - 5,7 пг/мл, ІЛ-4-48,1 пг/мл, ІЛ-10-1,29 пг/мл.

Проведення диспансерного нагляду протягом 6 місяців після завершення лікування дозволило встановити, що протягом цього терміну стан хворої В. залишався задовільним.

Приклад 2.

Хворий Ш., вчитель, 39 років, звернувся за медичною допомогою зі скаргами на занепокоєння без причини, відчуття інтенсивного хвилювання; невизначеними боязкими очікуваннями й передчуттями наближення лиха, неможливість розслабитися від внутрішнього напруження, труднощі концентрації уваги, емоційну нестриманість, напруженість, безсоння, відчуття фізичної слабкості, м'язової стомлюваності. На підставі психопатологічного дослідження даних встановлено діагноз генералізованого тривожного розладу.

При проведенні спеціального імунологічного дослідження в хворого Ш. було констатовано наявність порушень імунних показників: вміст CD3+ - 0,81 Г/л, CD4+ - 0,57 Г/л, CD8+ - 0,38 Г/л, CD22+ - 0,36 Г/л, РБТЛ - 50,0 %; рівень ІЛ-1β у сироватці крові складав ІЛ-1β - 17,5 пг/мл, ФНПа - 11,4 пг/мл, ІЛ-4-58,9 пг/мл, ІЛ-10 - до 1,63 пг/мл.

Хворому було призначено корекцію показників імунного статусу, а саме в якості імуноактивного препарату циклоферон внутрішньо по 4 таблетки на прийом через день протягом 22 діб поспіль. Повторне дослідження імунних показників в хворого Ш. після завершення корекції згідно до заявленого способу дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників: вміст CD3+ - 1,28 Г/л, CD4+ - 0,85 Г/л, CD8+ - 0,42 Г/л, CD22+ - 0,40 Г/л, РБТЛ - 63,8 %; рівень ІЛ-1β - до 9,4 пг/мл, ФНПа - до 6,1 пг/мл, ІЛ-4 - до 48,6 пг/мл, ІЛ-10 - до 1,29 пг/мл.

Проведення диспансерного нагляду протягом 6 місяців після завершення лікування дозволило встановити, що протягом цього терміну стан хворого Ш. залишався задовільним.

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу (прототипу), сприяє прискоренню одужання, а також нормалізації імунологічних показників, тобто клітинної ланки імунітету та ЦПК у хворих на ГТР.

Слід ще раз підкреслити, що авторами корисної моделі не було відмічено жодного випадку небажаної побічної дії від призначення препаратів стосовно заявленого способу, й, поперед усього, циклоферону. Заявлений спосіб не потребує використання коштовних або дефіцитних ліків або обладнання, доступний для хворих. Виходячи з вищесказаного, заявлений спосіб можна рекомендувати для широкого використання в клінічній практиці для лікування хворих на ГТР.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції імунного статусу в хворих на генералізовані тривожні розлади, що включає введення імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять циклоферон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що циклоферон призначають внутрішньо по 3-4 таблетки на прийом через день протягом 20-22 діб поспіль.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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