



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **100993**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 35/08 (2015.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 14041**

(22) Дата подання заявки: **29.12.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.08.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.08.2015, Бюл.№ 16**

(72) Винахідник(и):

**Лемко Іван Степанович (UA),
Чайковська Тетяна Василівна (UA),
Гайсак Маргарита Олександрівна (UA),
Швардак Маріанна Василівна (UA),
Горицька Світлана Іванівна (UA),
Марценяк Ірина Іванівна (UA),
Марценяк Валентин Валеріанович (UA),
Халявка Ніна Володимирівна (UA),
Габор Магдалина Людвиківна (UA),
Кополовець Тетяна Іванівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАУКОВО-
ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР
"РЕАБІЛІТАЦІЯ" МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ",
вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгород,
Закарпатська обл., 88000 (UA)**

(54) СПОСІБ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

(57) Реферат:

Спосіб реабілітаційного лікування хворих на ревматоїдний артрит включає застосування мінеральних ванн зі слабосульфідної мінеральної води. Хворим додатково призначається питний прийом слабосульфідної мінеральної води за 40-60 хвилин до їжі, три рази в день, температури 28-35 °С в разовій дозі 3,0-3,5 мл на 1 кг маси тіла протягом 24 днів лікування, а мінеральні ванни призначають з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37° С, через день, 10-12 процедур на курс лікування.

UA 100993 U

Корисна модель належить до області медицини, зокрема ревматології та курортології і може бути використана в комплексному реабілітаційному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит в фазі ремісії та першим ступенем активності процесу на етапі санаторного лікування.

Ревматичні хвороби, за оцінкою ВООЗ, залишаються актуальною проблемою сучасної медицини на початку XXI сторіччя [1]. Серед них ревматоїдний артрит (РА) є одним із найбільш частих патологічних станів, який зустрічається у 0,5-2 % дорослого населення в найбільш працездатному віці -35-55 років, характеризується тривалим та важким перебігом, нерідко супроводжується інвалідизацією і потребує тривалого етапного лікування [2]. Відомо, що фармакотерапія РА є одним з найбільш складних питань медицини, а можливість повного одужання пацієнта - сумнівною. Головними причинами цього є: неуточнена етіологія, недостатньо вивчений патогенез, гетерогенність захворювання, труднощі ранньої діагностики, відсутність універсального протизапального препарату [3].

На теперішній час відомі деякі ключові моменти в розвитку РА, які визначають основні методи лікувального впливу. Розвиток хронічного запалення при РА головним чином пов'язаний з активацією та проліферацією імункомпетентних клітин, що супроводжується виділенням цитокінів (ЦК). Згідно з сучасними уявленнями, саме цитотоксичними ефектами прозапальних цитокінів, перш за все ФНП- α , обумовлені основні прояви захворювання, в тому числі хронічний синовіт, деструктивні ураження хряща та кісток [4], а дисбаланс між продукцією прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-8, ФНП- α) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10 та ін.) цитокінів є характерною особливістю РА [5,6]. Вважають, що ФНП- α та інші прозапальні ЦК є основними факторами трансформації гострого імунного запалення, яке властиве ранній стадії РА, в хронічне з розвитком пандуса і руйнуванням структур суглоба [7].

Складність патогенезу РА обумовлює необхідність розробки комплексних підходів до лікування хворих на РА, зокрема із додатковим застосуванням природних лікувальних факторів. Існують способи медикаментозного лікування хворих на РА з використанням базисних протизапальних препаратів, гормональної терапії, нестероїдних протизапальних препаратів, протицитокінової терапії, проте у 30-60 % пацієнтів при застосуванні цих препаратів не вдається досягти ремісії [3].

Близьким до запропонованого є спосіб лікування РА із застосуванням сірководневої бальнеотерапії, при якій хворим на РА через день призначаються ванни температури 36-37 °С тривалістю 8-15 хвилин в кількості 10-12 процедур на курс лікування [8] - (прототип). Проте цей спосіб недостатньою мірою впливає на метаболічні порушення, імунологічну реактивність та стан цитокінового профілю в процесі його застосування у хворих на РА, що в результаті знижує ефективність лікування.

Задачею корисної моделі є підвищення ефективності відновлювального лікування хворих на РА на основі комплексного зовнішнього і внутрішнього застосування слабосульфідної мінеральної води з метою корекції патогенетичних механізмів РА та профілактики загострень захворювання.

Поставлена задача вирішується таким чином, що включає застосування мінеральних ванн зі слабосульфідної мінеральної води і відрізняється тим, що хворим додатково призначається питний прийом слабосульфідної мінеральної води за 40-60 хвилин до їжі, три рази в день, температури 28-35 °С в разовій дозі 3,0-3,5 мл на 1 кг маси тіла протягом 24 днів лікування, а мінеральні ванни призначають з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37 °С, через день, 10-12 процедур на курс лікування. Додатково проводиться визначення в крові хворих протизапальних - ІЛ-4 та ІЛ-10 та прозапальних цитокінів - ФНП- α та ІЛ-8, обчислюється коефіцієнт співвідношення сум протизапальних і прозапальних цитокінів, з врахуванням показників норми (показники норми і величина коефіцієнта співвідношення сум протизапальних і прозапальних цитокінів обчислюються з врахуванням норм конкретної лабораторії) для ІЛ-4-19,04 \pm 1,17 пг/мл, ІЛ-10-37,53 \pm 1,93 пг/мл, ФНП- α - 8,25 \pm 1,71 пг/мл, ІЛ-8 в - 15,27 \pm 2,65 пг/мл, і при значеннях цього коефіцієнта в межах 2,4 \pm 0,2 та вище призначають мінеральні ванни зі слабосульфідної мінеральної води з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37 °С, через день, 10-12 процедур на курс лікування, а при значеннях коефіцієнта менше 2,4 \pm 0,2 призначають питний прийом слабосульфідної мінеральної води за 40-60 хвилин до їжі, три рази в день, температури 28-35 °С в разовій дозі 3,0-3,5 мл на 1 кг маси тіла протягом 24 днів лікування в комплексі з мінеральними ваннами зі слабосульфідної мінеральної води з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37 °С, через день, 10-12 процедур на курс лікування.

Перевага способу полягає в комбінації ефектів зовнішнього та внутрішнього застосування слабосульфідних мінеральних вод, що забезпечує протизапальний, імуномодуючий, адаптаційний ефекти дії та корекцію імунопатологічних механізмів розвитку РА. Отже, заявлений спосіб відповідає критеріям "новизна" та "суттєві відмінності".

Спосіб здійснюється наступним чином. Після клініко-інструментального обстеження і підтвердження діагнозу РА хворому призначають мінеральні ванни зі слабосульфідної води з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37 °С, через день, 10-12 процедур на курс лікування. Додатково хворий отримує питний прийом слабосульфідної мінеральної води за 40-60 хвилин до їжі, три рази в день, температури 28-35 °С в разовій дозі 3,0-3,5 мл на 1 кг маси тіла. З метою визначення цитокинового профілю проводять визначення в крові хворих протизапальних - ІЛ-4 та ІЛ-10 та прозапальних цитокинів - ФНП-α та ІЛ-8, обчислюють коефіцієнт співвідношення сум протизапальних і прозапальних цитокинів з врахуванням показників норми для ІЛ-4-19,04±1,17 пг/мл, ІЛ-10-37,53±1,93 пг/мл, ФНП-α - 8,25±1,71 пг/мл, ІЛ-8 в - 15,27±2,65 пг/мл, і при значеннях цього коефіцієнта в межах 2,4±0,2 та вище призначають мінеральні ванни зі слабосульфідної мінеральної води з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37 °С, через день, 10-12 процедур на курс лікування, а при значеннях коефіцієнта менше 2,4±0,2 призначають питний прийом слабосульфідної мінеральної води за 40-60 хвилин до їжі, три рази в день, температури 28-35 °С в разовій дозі 3,0-3,5 мл на 1 кг маси тіла в комплексі з мінеральними ваннами зі слабосульфідної мінеральної води з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37 °С, через день, 10-12 процедур на курс лікування. Загальна тривалість курсу лікування становить 24 дні.

В результаті застосування запропонованого способу з використанням зовнішньої сульфідної бальнеотерапії (ЗСБ) - прототип та внутрішнього прийому слабосульфідної мінеральної води в комплексі з ЗСБ у хворих на РА спостерігалась позитивна динаміка клінічного перебігу хвороби (таблиця 1) - у хворих основної групи зменшились болі в суглобах, причому інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) достовірно знизилась в 2,6 разу - з 4,2±0,27 до 1,6±0,2 см (p<0,001) наприкінці лікування. Ранкова скутість зменшилась в 2,6 разу з 104,2±17,5 до 39,7±7,1 хвилин (p<0,01).

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників у хворих ревматоїдним артритом під впливом застосування слабосульфідної мінеральної води (M±m)

Групи хворих N=50	Ранкова скутість (хв.)	Болі в суглобах за ВАШ (бали)	Індекс припухлості суглоба (бали)	Суглобовий індекс (бали)	Сила стиснення кисті (бали)
Запропонований спосіб (n=35)	$104,2 \pm 17,5$ $39,7 \pm 7,1$	$4,2 \pm 0,27$ $1,6 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,13$ $0,65 \pm 0,1$	$1,67 \pm 0,06$ $0,75 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,13$ $1,8 \pm 0,13$
Динаміка змін P	-2,58 <0,01	-2,63 <0,001	-2,0 <0,001	-2,2 <0,001	+ 1,2 <0,2
Прототип (n=15)	$60,0 \pm 18,6$ $39,4 \pm 17,5$	$2,1 \pm 0,41$ $0,9 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,1$ $0,94 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,25$ $0,67 \pm 0,1$	$1,67 \pm 0,1$ $1,67 \pm 0,1$
Динаміка змін P	-1,52 >0,05	-2,3 <0,05	-1,17 >0,05	-1,9 <0,01	1,0 >0,05

Примітки:

1. Показники в чисельнику - до, в знаменнику - після лікування;
2. P - вірогідність різниці між показниками до і після лікування.

У хворих, пролікованих за запропонованим способом, спостерігалась тенденція до збільшення сили стиснення кисті з 1,5±0,13 до 1,8±0,1 балів (p<0,2), покращилась працездатність, зменшились клінічні та метаболічні прояви ендогенної інтоксикації, зокрема головний біль, слабкість, зниження апетиту, денна сонливість. Менш виразна динаміка спостерігалась у хворих, пролікованих згідно з прототипом. Так, не виявлено достовірних змін динаміки ранкової скутості, індексу припухлості суглоба за ВАШ та сили стиснення кисті, спостерігається достовірне зменшення в 2,3 разу інтенсивності болю в суглобах за ВАШ (з 2,1±0,41 до 0,9±0,3 балів) та суглобового індексу (з 1,28±0,25 до 0,67±0,1 балів). Отримані дані свідчать про більш високу клінічну ефективність запропонованого способу на основі комплексного застосування слабосульфідної мінеральної води.

В динаміці лікування на 10-11 день у 28,6 % хворих, пролікованих за запропонованим способом, спостерігалась відміна нестероїдних протизапальних препаратів (німесил) на фоні продовження прийому базисних протизапальних препаратів (метотрексат), і в деяких випадках -

гормональної терапії. У хворих, пролікованих згідно з прототипом, відміни препаратів не спостерігалось. Слід відмітити, що тривале застосування нестероїдної протизапальної терапії, яку отримують хворі на РА, зумовлює частий розвиток ускладнень з боку органів травлення, зокрема гастродуоденального відділу та печінки. Ці зміни з часом можуть формувати самостійні

захворювання з відповідними метаболічними порушеннями, що ускладнює перебіг основного захворювання і впливає на ефективність лікування. Тому відміна і зменшення прийому нестероїдних протизапальних препаратів під впливом застосування запропонованого способу свідчить не тільки про високу ефективність лікування, але і запобігає виникненню функціональних і органічних порушень з боку органів травлення.

В процесі лікування виявлено зниження середньо-групових та підвищених рівнів показника С-реактивного протеїну (СРП) (табл. 2) у хворих, пролікованих за запропонованим способом, з $5,71 \pm 0,25$ до $4,39 \pm 0,41$ нг/л ($p < 0,01$) та з $6,37 \pm 0,18$ до $4,54 \pm 0,57$ нг/л ($p < 0,01$) відповідно і відсутність достовірних змін показника СРП у хворих, пролікованих за прототипом, причому значення показника СРП в кінці лікування залишається в цій групі хворих дещо вище меж норми. Також у хворих основної групи виявлено зниження підвищених показників ревматоїдного фактору сумарного (РФС) з $73,3 \pm 5,4$ до $56,1 \pm 5,8$ од/мл ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Динаміка біохімічних маркерів запалення та імунологічних показників у хворих на ревматоїдний артрит під впливом курсового застосування слабосульфідної мінеральної води ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих, які отримували лікування по:		Референтні показники норми
	запропонованому способу ($n=35$)	прототипу ($n=15$)	
С-реактивний протеїн, нг/л Р	$5,71 \pm 0,25$ $4,39 \pm 0,41$ <0,01	$4,4 \pm 0,58$ $4,7 \pm 0,59$ >0,05	0-5,0
- частота підвищення рівнів СРП, % Р	$70,6 \pm 11,7$ $50,0 \pm 12,8$ <0,3	$55,5 \pm 15,2$ $66,7 \pm 15,7$ >0,05	
- підвищені показники СРП, нг/л Р	$6,37 \pm 0,18$ $4,54 \pm 0,57$ <0,01	$6,4 \pm 0,06$ $5,28 \pm 0,59$ <0,1	
Ревматоїдний фактор сумарний, од/мл - підвищені показники Р	$73,3 \pm 5,4$ $56,1 \pm 5,8$ <0,001	$44,1 \pm 4,8$ $36,2 \pm 6,17$ >0,05	0-25,0
Коефіцієнт співвідношення сум цитокінів (ІЛ-4+ІЛ-10/ФНП-α+ІЛ-8) Р	$0,32 \pm 0,05$ $1,44 \pm 0,08$ <0,001	$0,42 \pm 0,07$ $1,05 \pm 0,19$ <0,01	2,4±0,2

Примітка. Показники в чисельнику - до лікування, в знаменнику - після лікування, Р - вірогідність різниці між показниками до і після лікування.

У зв'язку з тим, що показники цитокінового балансу необхідно розглядати комплексно, нами застосований сумарний показник коефіцієнт співвідношення сум протизапальних і прозапальних ЦК ($K_{цк}$)=ІЛ-4+ІЛ-10/ФНП-α-ІЛ-8, який об'єднує інформацію про стан цитокінового профілю крові у хворих на РА. В нормі цей коефіцієнт складає в середньому $2,4 \pm 0,2$. У хворих на РА, які знаходились на лікуванні, цей коефіцієнт був значно знижений $0,32 \pm 0,05$ у хворих основної групи і $0,42 \pm 0,07$ - в групі порівняння, що свідчить про виражені порушення цитокінового балансу при даній патології.

Під впливом проведеного реабілітаційного лікування спостерігалось значне і достовірне підвищення $K_{цк}$. У хворих основної групи спостерігалось підвищення $K_{цк}$ - в 4,5 разу, з $0,32 \pm 0,05$ до $1,44 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), а у хворих, пролікованих за прототипом, спостерігалось дещо нижча ефективність лікування за даними цитокінового балансу крові, виявлено менш виразне підвищення $K_{цк}$ в 2,5 разів - з $0,42 \pm 0,07$ до $1,05 \pm 0,19$ ($p < 0,01$), що свідчить за вищу ефективність

запропонованого методу за даними оцінки цитокинового балансу крові і обґрунтовує доцільність застосування реабілітаційного способу в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит, зокрема, при супутніх порушеннях цитокинового профілю крові.

Таким чином, застосування реабілітаційного способу лікування хворих на ревматоїдний артрит позитивно впливає на перебіг хвороби, має протизапальний, імуномодуючий, адаптаційний ефекти дії, сприяє корекції цитокинового балансу крові, що є патогенетично обґрунтованим в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит.

Корисна модель може бути використана в лікувально-профілактичних та санаторних закладах, де проводиться лікування хворих на ревматоїдний артрит.

Джерела інформації:

1. Балабанова Н.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматические болезни. Ред. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Москва: "Медицина", 1997. - С. 257-294.

2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации / Е.Л.Насонов // Рус. мед. журн. - 2002. - № 10(6). - С. 294-301.

3. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины / Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. - 2012. - № 5. - С. 5-9.

4. Meager A. Assays for tumor necrosis factor and related cytokines / A. Meager, H. Leung, J. Wooley// J. immunol. Meth. - 1989. 116:1. - P.1-17.

5. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике /СВ. Сучков, А.Н. Хитров, Т.Е.Наумова [и др.] // Терапевтический архив. - 2004. - № 12. - С. 83-87.

6. Dinarello C.A. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians/ C.A. Dinarello, L.L. Moldawer // 2nd ed. - Amgen Inc., 2000.

7. Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли альфа: эффект при лечении больных ревматоидным артритом / В.И. Петров, А.Р. Бабаева, Е.В. Черевкова [и др.] // Бюлл. эксперим. Биологии и медицины. - 2003. - прилож. 1. - С. 72-76.

8. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy Volunteers and patients with rheumatoid arthritis / A.H.Gerards, S. de Lathouder, E.R. de Groot [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2003. - Vol.42. - № 10. - P. 1189-1196.

9. Цитокиновый баланс и некоторые сывороточные биомаркеры метаболизма костно-суставной ткани у больных ревматоидным артритом на фоне курсовой терапии инфликсимабом / С.П.Оранский, Л.Н.Елисеева, Р.А.Ханферян [и др.] // Цитокины и воспаление. - Т. 10. - № 1. - 2011. - С. 65-69.

10. Feldmann M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis / M. Feldmann, F.M. Brennan, R.N. Maini // Annu Rev. Immunol. - 1996. - № 14. - P. 397-440.

11. Завадяк М.И. Действие слабосульфидных вод и сочетание их с озокеритотерапией при ревматоидном артрите (по клиническим показателям и исследованиям разновидностей тиоловых групп белков): автореф. дисс. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук / М.И. Завадяк. - Одесса. - 1980. - 24 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб реабілітаційного лікування хворих на ревматоїдний артрит, що включає застосування мінеральних ванн зі слабосульфідної мінеральної води, який **відрізняється** тим, що хворим додатково призначається питний прийом слабосульфідної мінеральної води за 40-60 хвилин до їжі, три рази в день, температури 28-35 °С в разовій дозі 3,0-3,5 мл на 1 кг маси тіла протягом 24 днів лікування, а мінеральні ванни призначають з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37 °С, через день, 10-12 процедур на курс лікування.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що додатково проводиться визначення в крові хворих протизапальних цитокінів - ІЛ-4 та ІЛ-10 та прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-8, обчислюється коефіцієнт співвідношення сум протизапальних і прозапальних цитокінів, з врахуванням показників норми для ІЛ-4 - $19,04 \pm 1,17$ пг/мл, ІЛ-10 - $37,53 \pm 1,93$ пг/мл, ФНП-α - $8,25 \pm 1,71$ пг/мл, ІЛ-8 в - $15,27 \pm 2,65$ пг/мл, і при значеннях цього коефіцієнта в межах $2,4 \pm 0,2$ та вище призначають мінеральні ванни зі слабосульфідної мінеральної води з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37° С, через день, 10-12 процедур на курс лікування, а при значеннях коефіцієнта менше $2,4 \pm 0,2$ призначають питний прийом слабосульфідної мінеральної води за 40-60 хвилин до їжі, три рази в день, температури 28-35 °С в разовій дозі 3,0-3,5 мл на 1 кг маси тіла протягом 24 днів лікування в комплексі з мінеральними ваннами зі слабосульфідної мінеральної води з експозицією 10-15 хвилин, температури 36-37 °С, через день, 10-12 процедур на курс лікування.

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