



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113284** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

**A61K 39/02** (2006.01)

A61P 17/00

A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2016 06655**

(22) Дата подання заявки: **17.06.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.01.2017**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.01.2017, Бюл.№ 2**

(72) Винахідник(и):

**Коляда Тетяна Іванівна (UA),  
Молева Вікторія Ігорівна (UA),  
Тупотілов Олександр Володимирович  
(UA),  
Зеленська Анна Дмитрівна (UA),  
Бойко Алла Анатолівна (UA),  
Коляда Олег Миколайович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І.  
МЕЧНИКОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",  
вул. Пушкінська, 14, м. Харків, 61057 (UA)**

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ У ПОЄДНАННІ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хворих на хронічний тонзиліт у поєднанні з atopічним дерматитом використання антибактеріального препарату, підбраного відповідно до чутливості збудника інфекційного процесу, та імуноактивних препаратів. Використовують одночасно два імуноактивних препарати Ісміжен та Поліоксидоній.

**UA 113284 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до отоларингології та імунології, і може бути застосована при лікуванні захворювань верхніх дихальних шляхів з супутньою патологією. Актуальність предмету корисної моделі пов'язана із широкою розповсюдженістю хронічного тонзиліту (ХТ) та високою вірогідністю рецидивів, приєднанням супутньої патології, в т.ч. алергічного ґенезу, недосконалістю існуючих способів лікування й медичної реабілітації хворих з супутньою (сполученою) патологією, розвитком серйозних ускладнень та хронічних захворювань [1].

Для надійної та достовірної оцінки ефективності лікування ХТ необхідно включати в обстеження хворих не тільки клінічні, але й імунологічні показники, оскільки перебіг ХТ супроводжується розвитком імунної відповіді в лімфоглотковому кільці, підвищеною продукцією факторів місцевого імунітету - лізоциму, лактоферину, дефенсинів, секреторного імуноглобуліну А (sIgA), інтерферонів, прозапальних цитокінів тощо, зменшенням кількості Т- і В-лімфоцитів у лімфоїдній тканині ротоглотки, що послаблює протективні бар'єрні властивості слизової оболонки та сприяє її подальшій колонізації патогенними мікроорганізмами. При декомпенсованій формі ХТ, особливо при наявності токсико-алергічних явищ, спостерігається виснаження захисних механізмів та зниження не тільки місцевої, але й загальної імунологічної реактивності [2]. Дослідження ознак аутосенсibiliзації при декомпенсованому ХТ свідчить про наявність деструктивних процесів та появу циркулюючих тканинних антигенів, розвитку гуморальної аутоімунної відповіді. Проявом цього аутоімунного процесу є підвищення рівню циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та, особливо, аутоантитіл до тонзиларних та фарингальних антигенів.

У сучасній терапевтичній практиці для лікування ХТ використовують комплексну терапію, що поряд з антибактеріальними засобами включає імуномодуючі препарати різних груп і механізмів дії [3]. Проте наявність в пацієнтів з ХТ супутніх патологій, таких як atopічний дерматит (АД), потребує урахування імунопатологічних особливостей коморбідних щодо ХТ захворювань як при призначенні імуномодуючих препаратів, так і при оцінці ефективності їх дії. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, у економічно розвинених країнах відзначається стійка тенденція до збільшення захворюваності на АД. В Україні поширеність АД серед дорослих за даними МОЗ України досягає 200 на 100 000 тис. населення. До числа найбільш значущих імунологічних порушень при АД відносять дисбаланс Th1- і Th2-клітин, підвищення продукції ряду цитокінів та хемокинів, високу експресію високоафінних рецепторів до IgE на епідермальних дендритних клітинах та ін. [4]. Таким чином, існує необхідність у розробці і застосуванні адекватної імунотерапії, заснованої на сучасних даних щодо особливостей імунного статусу при коморбідному сполученні хронічного тонзиліту та atopічного дерматиту.

Відомий спосіб лікування хронічного тонзиліту, при якому використовують препарат деринат, який вводять по 5 крапель в кожну ніздрю 3 рази на добу з одночасною санацією піднебінних мигдалин 5 мл 0,5 %-ного розчину діоксидину протягом 7 днів, причому таке лікування проводять не менш одного разу на шість місяців [5]. Як і в запропонованій корисній моделі, у відомому способі для лікування хронічного тонзиліту використовують імунокорегуючий препарат місцевої дії. Причиною, що перешкоджає отриманню технічного результату, є використання лише імуномодуючого засобу місцевої дії, що недостатньо для ефективного лікування ХТ, поєданого з АД, а оцінку перебігу хвороби виконують за суб'єктивними показниками хворого, зниженням еозинофілі та вмісту лейкоцитів, що недостатньо для об'єктивної оцінки ефективності лікування. У запропонованому способі пацієнтам призначають водночас місцевий препарат на основі бактеріальних лізатів та імуномодуючий препарат системної дії, і контролюють зміни показників місцевого і системного імунітету.

Відомий спосіб лікування дітей із гострими респіраторними захворюваннями, при якому дітям вводять як імунотерапевтичний засіб препарат ІРС-19 по одній інгаляції у кожний носовий хід 5 разів на день упродовж тижня, а потім по одній інгаляції у кожний носовий хід тричі на день упродовж трьох тижнів [6]. Параметрами ефективності лікування у вищеписаному способі є рівні  $\gamma$ - та  $\alpha$ -інтерферонів. Як і в запропонованій корисній моделі, у відомому способі як імуноактивний терапевтичний засіб використовують препарат на основі бактеріальних лізатів. Причиною, що перешкоджає отриманню технічного результату є те, що лікування здійснюється з використанням лише препарату бактеріального лізату, що має переважно місцеву дію, без урахування механізмів імунних порушень, що виникають в організмі хворих з ХТ на фоні супутньої патології, тому недостатньо ефективне при ХТ в коморбідному сполученні з АД, отже останній характеризується (супроводжується) високим вмістом загального сироваткового IgE, підвищенням спонтанного вивільнення гістаміну базофілами і множинною сенсibiliзацією до atopічних алергенів. При застосуванні запропонованого способу, використання Поліоксидонію в

комплексній терапії хворих ХТ з АД дозволяє на 15,2 % знизити рівень IgE і на 24,1 % - ЦІК у сироватці крові.

Найближчим аналогом є спосіб лікування та реабілітації дітей із поєднаним алергічним та інфекційним запаленням респіраторного тракту, що включає призначення місцевих засобів антибактеріальної та імуномодуючої дії. При цьому як антибактеріальний засіб призначають препарат біологічного походження - рідкий комбінований очищений бактеріофаг, а як імуномодуючий засіб послідовно призначають два імунотерапевтичні препарати - Імудон та ІРС-19 [7]. Як і в запропонованій корисній моделі, у відомому способі використовують антибактеріальний препарат, підібраний відповідно чутливості збуднику захворювання, і два імуноактивних препарати, а оцінку ефективності лікування виконують за суб'єктивними показниками. Причиною, що перешкоджає отриманню технічного результату, є застосування двох препаратів місцевої дії, що стимулює переважно ланку специфічного імунітету та є недостатнім для вилікування, а оцінка перебігу хвороби за суб'єктивними показниками хворого знижує об'єктивність оцінки ефективності лікування. У запропонованому способі пацієнтам призначають водночас місцевий препарат на основі бактеріальних лізатів та імуномодуючий препарат системної дії, що дозволяє активувати реакції як мукозального специфічного, так і системного неспецифічного імунітету.

Задачею корисної моделі є створення способу лікування хворих на хронічний тонзиліт у поєднанні з atopічним дерматитом, в якому за рахунок використання антибактеріального препарату, підбраного відповідно чутливості збуднику, та двох імуноактивних препаратів місцевої та системної дії, забезпечується підвищення ефективності консервативного лікування хронічного тонзиліту на тлі atopічного дерматиту шляхом корекції стану місцевого та системного імунітету, відновлення елімінаційної функції.

Поставлена задача корисної моделі вирішується тим, що в способі лікування хворих на хронічний тонзиліт у поєднанні з atopічним дерматитом, що включає використання антибактеріального препарату, підбраного відповідно до чутливості збудника інфекційного процесу, та імуноактивних препаратів, згідно з корисною моделлю, використовують одночасно два імуноактивних препарати, Ісміжен та Поліоксидоній.

Згідно з корисною моделлю, Ісміжен застосовуються сублінгвально по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 10 діб.

Згідно з корисною моделлю, Поліоксидоній застосовується внутрішньом'язово по 10 мг 2 рази на добу протягом 10 діб.

Для корекції імунологічних порушень у хворих на декомпенсований ХТ, обтяжений супутньою патологією (atopічний дерматит), і підвищення терапевтичної ефективності антибактеріальних засобів, запропоновано додатково до застосування одного з антибактеріальних препаратів згідно з протоколом № 181 надання медичної допомоги хворим з хронічним тонзилітом, затвердженого наказом МОЗ України від 24.03.2009, підбраного відповідно до чутливості збудника захворювання, у складі комплексної терапії використовувати одночасно два імунокорегуючих препарати різної дії - препарат місцевої дії Ісміжен і препарат системної дії Поліоксидоній.

Відновлення колонізаційної резистентності слизової ротоглотки і мигдаликів, корекції імунологічних показників, змінених не тільки внаслідок захворювання, але й дії самих антибактеріальних препаратів, проводять із застосуванням препаратів на основі полівалентних бактеріальних лізатів, одним з яких є імуностимулюючий комплексний препарат Ісміжен [8]. Завдяки мембранним антигенам, які входять до складу препарату, Ісміжен підвищує імунну відповідь організму, активує нейтрофіли, дендритні клітини, NK-клітини і макрофаги, збільшує рівень плазмових і секреторних антитіл, а також активує клітинні та гуморальні фактори неспецифічного імунітету, в т. ч. індукує клітинний лізис та фагоцитоз внаслідок стимуляції адгезії макрофагів на бактеріальних клітинах. Крім того, дія препарату реалізується за рахунок підвищення специфічного імунітету: секреторного IgA і специфічних сироваткових IgM, IgG і IgA, а також активації ефektorних CD8+ і CD4+ Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів [9]. Поліоксидоній дозволений в Україні для застосування як імуномодуючий засіб при лікуванні захворювань, пов'язаних з порушеннями імунної системи. Протягом останніх років в науковій літературі накопичується все більше інформації про його застосування при різній хронічній патології, в тому числі захворювань ВДШ. Поліоксидоній являє собою високомолекулярну фізіологічно активну сполуку, яка має імуномодуючу, антиоксидантну, детоксикуючу і мембраностабілізуючу дії. Мішенями для Поліоксидонію є клітини фагоцитарної системи і натуральні кілери. Він може стимулювати або надавати костимуляторний ефект на продукцію цими клітинами прозапальних цитокінів. При недостатності гуморального імунітету Поліоксидоній суттєво посилює антитілоутворення [10, 11].

Суть запропонованої корисної моделі полягає в тому, що в способі лікування використовують один з антибактеріальних препаратів (пеніциліни, цефалоспорины) згідно з інструкцією до препарату, підібраний відповідно до чутливості збудника захворювання, та після закінчення антибактеріальної терапії одночасно застосовують два імуноактивних препарати:

- 5 Ісміжен - сублінгвально по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 10 діб, і Поліоксидоній - внутрішньом'язово по 10 мг 2 рази на добу протягом 10 діб. Оцінку ефективності лікування виконують за суб'єктивними клінічними показниками хворих та за змінами показників місцевого та системного імунітету, а саме: рівня секреторного імуноглобуліну А та активності лізоциму у слині, вмісту імуноглобулінів Е та G, циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові.
- 10 Результати проведеного авторами клініко-імунологічного обстеження показали, що у пацієнтів із коморбідним сполученням декомпенсованого хронічного тонзиліту та atopічного дерматиту під час загострення спостерігаються дисбіотичні явища в ротовій порожнині, пригнічення продукції секреторного імуноглобуліну А та зниження активності лізоциму у слині, підвищення вмісту сироваткового імуноглобуліну Е поряд зі зниженням вмісту імуноглобуліну G.
- 15 Підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів свідчить про порушення елімінаційної функції. При проведенні терапевтичних заходів з використанням антибактеріального препарату у хворих на декомпенсований ХТ у сполученні з АД не спостерігалось покращення більшості досліджуваних показників місцевого (знижений рівень IgA) та системного імунітету, що вказує на стійкий характер порушень та доцільність застосування додаткових імунотерапевтичних засобів у складі комплексної терапії.
- 20 Дані таблиці свідчать про доцільність сумісного застосування препаратів Ісміжен та Поліоксидоній при декомпенсованому хронічному тонзиліті, асоційованому з АД.

Таблиця

Показники місцевого та системного імунітету у хворих з коморбідним сполученням декомпенсованого хронічного тонзиліту та atopічного дерматиту

Показники	Пацієнти з коморбідним сполученням декомпенсованого хронічного тонзиліту та atopічного дерматиту, n=21			Контрольна група, n=19
	До лікування	14 діб (БЛ)	45 діб (КТ)	
CD22, %	35,4±4,6 <sup>1</sup>	30,2±4,6 <sup>1</sup>	26,4±2,8 <sup>1</sup>	18,7±2,1
IgA, г/л	1,43±0,12	1,42±0,12	1,7±0,08	1,55±0,14
IgG, г/л	8,9±2,4	14,8±3,2	15,2±1,2	12,6±0,8
sIgA, мкг/мл	147,2±16,8 <sup>1</sup>	176,1±15,3	197,4±31,6	210,6±14,4
Активність лізоциму, %	26,7±2,9	30,8±3,2	35,1±2,3	31,4±3,6
IgE, МО	377,1±45,3 <sup>1</sup>	306,8±35,4 <sup>1</sup>	260,2±44,8 <sup>1</sup>	76,4±19,5
ЦІК, од.опт.щ	0,092±0,004 <sup>1</sup>	0,058±0,006 <sup>1</sup>	0,044±0,004 <sup>1</sup>	0,031±0,005
ІФН-γ, пг/мл (in vitro)	42,1±9,5	38,3±4,1	30,6±2,2	35,5±2,8

Примітки<sup>1</sup> - Достовірно по відношенню до групи контролю (p<0,05); БЛ - показники групи після проведення стандартної терапії без імунокорекції; КТ - показники групи хворих після проведення комплексної терапії із застосуванням імуномодуляторів

- 25 При підвищенні вмісту секреторного імуноглобуліну А й активності лізоциму у слині, зростанні вмісту імуноглобуліну G та зниженні вмісту імуноглобуліну Е і зниженні рівня циркулюючих імунних комплексів до показників, характерних для здорових людей, лікування оцінювали як ефективне.

- 30 Практичне застосування даного способу лікування підтверджується нижче наведеними прикладами:

Приклад 1

- 35 Пацієнт Ч., 29 років, хворіє на ХТ протягом останніх 3 років, а також atopічний дерматит. Звернувся до ЛОР-лікаря Обласної клінічної лікарні зі скаргами на субфібрильну температуру протягом 1,5 міс. (після перенесеної ангіни), неприємні відчуття в горлі, першіння, запах з роту, збільшення і болісність (біль) при пальпації лімфовузла справа, загальну слабкість і стомлюваність. Хворіє на ангіну 1-3 рази на рік. При огляді виявлено, що на шкірі рук і стегон є окремі висипи. При фарингоскопії - гіперемія піднебінних дужок, набряк та розрихлення поверхні мигдаликів. Пацієнту діагностовано декомпенсований хронічний тонзиліт, асоційований з atopічним дерматитом. Хворому проведено мікробіологічне та імунологічне обстеження, яке
- 40 включало визначення чутливості виявленої мікрофлори (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*

srp. з  $\beta$ -гемолітичними властивостями) до антибіотиків, визначення рівня sIgA, активності лізоциму. Пацієнту запропоновано антибактеріальне лікування з використанням Ісміжен - сублінгвально по 1 таблетці 1 раз на добу і Поліоксидоній - внутрішньом'язово по 10 мг 2 рази на добу протягом 10 діб. До початку лікування у пацієнта Ч. визначено рівень лейкоцитів -  $7,4 \times 10^9$ /л, sIgA-132,8 мкг/мл, активність лізоциму - 23,4 %, ЦІК - 0,089 од. опт. щ., рівень IgE-289,7 МО, IgG-6,8 г/л. Після проведеної комплексної терапії спостерігались позитивні зміни у клінічній картині: зникнення першіння та запаху з рота, подразнення задньої стінки глотки, відсутні слабкість і пітливість, мигдалини скоротились у розмірах і зникла гіперемія піднебінних дужок, нормалізувалась температура; кількість і розміри шкірних висипів зменшились незначною мірою. У хворого відзначено нормалізацію кількості лейкоцитів, ШОЕ, зменшення еозинофілії до 4,9 %, підвищення рівню sIgA до 202,4 мкг/мл, активності лізоциму до 35,6 %, рівень IgE складав 198,3 МО, IgG-13,1 г/л; спостерігалось поліпшення загального самопочуття. Пацієнт у задовільному стані.

#### Приклад 2

Пацієнтка Г., 36 років, хворіє на ХТ понад 5 років, в анамнезі – atopічний дерматит в стані ремісії. Звернулась до лікаря з приводу загострення хронічного тонзиліту. При огляді: виражена гіперемія і збільшення розміру мигдаликів, казеозно-гнійні пробки, набряк слизової оболонки глотки, різкий біль при ковтанні, підвищення температури до  $38,7^\circ\text{C}$ . Хворій проведено мікробіологічне та імунологічне обстеження. Пацієнтці запропоновано антибактеріальне лікування, полоскання дезінфікуючими засобами, а з 15-ї доби - імуноактивні препарати Ісміжен і Поліоксидоній за запропонованою схемою. Аналізи до лікування: лейкоцити -  $9,1 \times 10^9$ /л, sIgA-151,2 мкг/мл, активність лізоциму - 19,3 %, рівень ЦІК - 0,098 од. опт. щ., IgE-307, ІМО, IgG-8,0 г/л, ШОЕ - 35 мм/год. Вже через тиждень після початку лікування у хворої знизилась температура, спостерігалось зменшення подразнення задньої стінки глотки, лакуни очистились, піднебінні мигдалики зменшились у розмірах, рожеві, частково зменшилась біль у горлі. За лабораторними показниками, рівень sIgA-162,7 мкг/мл, IgE-301,5 МО, ЦІК - 0,064 од. опт. щ. Після застосування імуноотропної терапії відбувалось значне поліпшення самопочуття, збільшення працездатності, зникнення скарг на першіння, саднення у горлі, біль при ковтанні, піднебінні мигдалики нормальних розмірів, без патологічних змін. Після комплексної терапії: лейкоцити  $4,2 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 2 мм/год., підвищився вміст секреторного IgA і активність лізоциму у слині (202,4 мкг/мл і 36,8 %, відповідно), збільшився рівень імуноглобуліну Е до 183,2 МО, IgG - до 15,6 г/л, визначено зниження рівня циркулюючих імунних комплексів до показників, характерних для здорових людей.

#### Джерела інформації:

1. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты [Текст] / М.С. Плужников [и др.]. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб.: Диалог, 2010. - 224 с.
2. Плужников, М.С. Иммунология хронического тонзиллита / М.С. Плужников, Г.В. Лавренова, М.Я. Левин, П.Г. Назаров, К.А. Никитин. - СПб.: Диалог, 2004. - 59 с.
3. Пальчун В.Т. Воспалительные заболевания глотки / В.Т. Пальчун, Л.А. Лучихин, А.И. Крюков. - М: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - 288 с.
4. Атопический дерматит: Руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева. - М.: Медицина для всех, 2002. - 183 с.
5. Патент 2418597 RU, МПК А61К 35/00. Способ лечения хронического тонзиллита / Чарышкина Ю.В., Чарышкин А.Л. // Патентообладатель Чарышкина Ю.В. // № заявки 2010114889/15 / Дата публикации 20.05.2011. - Бюл. № 14. - 2011.
6. Кладова, О.В. Результаты применения топического лизата ИРС-19 при лечении ОРИ у детей / Кладова О.В., Шамшева О.В. // Детские инфекции. - 2005. - № 3. - С. 1-3
7. Патент 62324 UA, МПК А61К 39/02. Спосіб лікування та реабілітації дітей із поєднаним алергічним та інфекційним запаленням респіраторного тракту / Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Бородін А.Б., Андрієнко Т.Г. // Патентовласник Запорізький державний інститут удосконалення лікарів // № заявки U2003031942 / Дата публікації 15.12.2003. - Бюл. № 12. - 2003. - найближчий аналог.
8. Гуров, А.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения бактериальных лизатов в оториноларингологии / А.В. Гуров, А.В. Мужичкова, Т.Т. Набиева // Вестник оториноларингологии. - 2012. - № 2. - С. 102-107.
9. Исмижен в комплексном лечении больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом / А.С. Журавлев, Ханс Мани, Е.В. Демина // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. - №5. - 2014. - С. 55-62.

10. Пинегин, Б.В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения [Текст] / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хаитов // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т. 3, № 3. - С. 41-47.

5 11. Караулов А.В., Полиоксидоний в клинической практике / А.В. Караулов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 136 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 1. Спосіб лікування хворих на хронічний тонзиліт у поєднанні з атопічним дерматитом, що включає використання антибактеріального препарату, підбраного відповідно до чутливості збудника інфекційного процесу, та імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що використовують одночасно два імуноактивних препарати Ісміжен та Поліоксидоній.
2. Спосіб за п. 1, в якому Ісміжен застосовуються сублінгвально по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 10 діб.
- 15 3. Спосіб за п. 1, в якому Поліоксидоній застосовується внутрішньом'язово по 10 мг 2 рази на добу протягом 10 діб.

---

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