



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **69981**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 36/72** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 12368**

(22) Дата подання заявки: **21.10.2011**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.05.2012**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.05.2012, Бюл.№ 10**

(72) Винахідник(и):

**Чащева Олена Георгіївна (UA),  
Фролов Валерій Митрофанович (UA),  
Андросов Євген Дмитрович (UA)**

(73) Власник(и):

**Чащева Олена Георгіївна,  
вул. Червоноармійська, 114, кв. 38, м. Київ,  
02232 (UA),  
Фролов Валерій Митрофанович,  
кв. Леваневського, 2, кв. 2, м. Луганськ,  
91002 (UA),  
Андросов Євген Дмитрович,  
кв. Ольховський, 10, кв. 244, м. Луганськ,  
91015 (UA)**

## (54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ У ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ

(57) Реферат:

Спосіб корекції показників системи фагоцитуючих макрофагів у підлітків, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, що включає введення імуноактивних препаратів, причому як імуноактивний препарат вводять нуклеїнат.

**UA 69981 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до оториноларингології й клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням захворюваності на хронічний гнійний верхньощелепний синусит (ХГВС) у сучасних умовах, особливо серед осіб підліткового віку (13-17 років), як в Україні, так і в інших країнах світу. Оскільки в патогенетичному плані ХГВС закономірно супроводжується значними порушеннями з боку системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ), дослідники цієї проблеми одноставно вважають доцільним і перспективним проведення корекції показників СФМ у підлітків при даній патології.

Існує спосіб корекції показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС, шляхом введення таким пацієнтам імуноактивного препарату лікопиду (Филатова С.В. Особенности клинико-иммунологического действия ликопида при некоторых хронических заболеваниях ЛОР-органов // Иммунология.-2001. - № 2. - С. 37-42).

Однак при використанні цього способу більш ніж у 40 % підлітків, хворих на ХГВС, протягом 3-4 місяців виникає загострення хронічного запального процесу у верхньощелепній пазусі на тлі пригнічення функціонального стану СФМ, що свідчить про недостатню ефективність цього способу.

Відомий також спосіб корекції показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС, який включає введення таким пацієнтам настоянки з ехінацеї пурпурової (Салевский И.И. Оториноларингология. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2005.-426 с).

Але при введенні препаратів з ехінацеї пурпурової більше ніж два тижні поспіль, виникає так званий "провал" імунітету, тобто зниження імунологічних показників після періоду їх попереднього підвищення, причому цей "провал" може тривати 2-3 тижні й більше. Тому препарати ехінацеї недоцільно призначати більше ніж 2 тижні поспіль, у той час як клінічний досвід свідчить, що корекція показників СФМ потребує введення імуноактивних препаратів не менше як 1 місяць.

Тому було запропоновано для корекції показників СФМ в підлітків, хворих на ХГВС, застосовувати імуноактивний препарат рослинного походження протекфлазид (Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Андрієнко Т.Г. Використання імуномодуляторів рослинного походження у оториноларинголога // Здоров'я України. - 2006. - № 3 (215). - С. 50-51).

Однак при застосуванні цього способу в частини підлітків виникають алергічні реакції, що робить застосування цього способу корекції показників СФМ обмеженим.

У зв'язку з цим спосіб корекції показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС, був удосконалений шляхом призначення таким пацієнтам імуноактивного препарату галавіту (Тімен Г.Е., Писанко В.М., Кудь Л.А. Лікування гострих і хронічних риносинуситів та їх загострень // Ринологія. - 2008. - № 1. - С. 61-80).

Але при застосуванні й цього способу в частини підлітків, хворих на ХГВС, ще мають місце зсуви імунологічних показників, зокрема з боку СФМ, що в клінічному плані проявляється активацією хронічного запального процесу у верхньощелепних пазухах.

Тому був запропонований спосіб корекції показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС, який передбачає введення як імуноактивного препарату поліоксидонію (Патент України на корисну модель № 61957. МПК (2011.01) А61К 31/00 / Спосіб корекції показників системи фагоцитуючих макрофагів у підлітків, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит. Опубл. 10.082011, Бюл. № 15).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому вибраний як прототип.

До недоліків прототипу належить те, що в деяких підлітків, хворих на ХГВС, зокрема з найбільш вираженими проявами порушень показників СФМ, він не забезпечує повної нормалізації імунологічних показників.

Задачею корисної моделі було удосконалення відомого способу корекції порушень показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС.

Для вирішення цієї задачі авторами корисної моделі запропоновано введення підліткам, хворим на ХГВС, як імуноактивного препарату нуклеїнату.

Нуклеїнат - це фізіологічно активна сполука, природного походження, яка є біологічно активним екстрактом дріжджової РНК, що виявляє виражену імуотропну активність. Нуклеїнат чинить позитивний вплив на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи знижені й знижуючи підвищені показники імунітету, тобто є істинним імуномодулятором. Мішенями для фармакологічної дії нуклеїнату є, насамперед, клітини фагоцитарної системи й природні кілери. Він регулює продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  й  $\alpha$ -інтерферону. Отже, важливою властивістю нуклеїнату є його здатність підсилювати саме активність СФМ. Водночас нуклеїнат має протизапальну активність, що важливо для корекції імунітету у хворих з наявністю запальних процесів, зокрема

синуситів. Крім імуномодулюючого ефекту нуклеїнат характеризується також наявністю детоксикуючої, антиоксидантної й мембраностабілізуючої активності, що робить його корисним препаратом у комплексному лікуванні гострих і хронічних інфекцій різної етіології.

Вказана пропозиція базується на вперше встановленій авторами корисної моделі дослідним шляхом і потім підтвердженій в клініці закономірності, що при введенні нуклеїнату підліткам, хворих на ХГВС, відмічається чітко виражена позитивна динаміка саме фагоцитарних показників клітин макрофагально-моноцитарного ряду, у тому числі при наявності вихідних суттєвих негараздів метаболічних процесів у цих клітинах, а в клінічному плані - досягнення стійкої й тривалої ремісії ХГВС.

У технічному плані заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому на ХГВС підлітку проводиться імунологічне обстеження з аналізом показників СФМ. При цьому в клінічних умовах для оцінки функціонального стану СФМ використовують дослідження фагоцитарної активності моноцитів (ФМ) периферичної крові за допомогою чашечкового методу (описання методу - дивись джерело: Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // Лабораторное дело.-1989. - № 1 - С. 59-61). При наявності виражених порушень з боку показників ФМ, а саме зниженні фагоцитарного індексу (ФІ) до 14,0 % і нижче, фагоцитарного числа (ФЧ) до 2,6 і нижче й індексу перетравлення (ІП) до 12,0 % і нижче констатують виражене пригнічення функціонального стану СФМ (II або III ступеня) і необхідність проведення корекції стану СФМ за допомогою заявленого способу: вводять як імуноактивний препарат нуклеїнат усередину по 0,25 г (1 капсулі) 3-4 рази на добу протягом 10-15 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту. При необхідності проводять повторний курс введення нуклеїнату в дозі по 0,25 г 2 рази на день протягом 7-10 діб поспіль з інтервалом 2-3 місяці після завершення першого курсу введення препарату.

При розробці корисної моделі для підтвердження ефективності заявленого способу корекції показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС, було обстежено дві групи хворих підлітків (від 13 до 17 років) - основна (62 хворих підлітка), яка отримувала корекцію показників системи СФМ за допомогою заявленого способу, і група зіставлення (51 підліток), в якій корекція проводилася згідно з відомим способом-прототипом. Усі хворі підлітки були рандомізовані за віком, статтю й частотою загострення ХГВС за останній календарний рік. Діагноз ХГВС був встановлений на підставі скарг, анамнестичних даних, результатів оториноларингологічного огляду, лабораторного й інструментального обстеження. У підлітків, що знаходилися під наглядом, вивчали показники ФМ у динаміці: до початку проведення корекції функціонального стану СФМ і після її завершення.

До початку проведення корекції у хворих підлітків обох груп, що знаходилися під наглядом, були виявлені однотипові зсуви з боку функціонального стану СФМ, які характеризувалися зниженням основних фагоцитарних показників: ФІ, ФЧ та ІП. Результати вивчення ФМ до початку проведення корекції показників СФМ узагальнені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники ФМ в обстежених підлітків, хворих на ХГВС, до початку проведення корекції стану СФМ ( $M \pm m$ )

Показники ФМ	Норма	Групи хворих підлітків		$P_2$
		основна (n=62)	зіставлення (n=51)	
ФІ, %	26,5±2,1	12,9±1,3 $P_1 < 0,001$	12,4±1,2 $P_1 < 0,001$	>0,1
ФЧ	4,0±0,03	2,26±0,02 $P_1 < 0,001$	2,21±0,02 $P_1 < 0,001$	>0,1
ІП, %	24,3±1,8	11,5±1,0 $P_1 < 0,001$	11,0±1,0 $P_1 < 0,001$	>0,1

Примітки: у табл. 1 і 2  $P_1$  відображає вірогідність розбіжностей відносно показника норми;  $P_2$  - вірогідність різниці між показниками основної групи й групи зіставлення.

З таблиці 1 видно, що в обох групах обстежених підлітків, хворих на ХГВС, до початку проведення корекції мають місце суттєві порушення з боку показників ФМ, які свідчать про пригнічення функціонального стану СФМ. Дійсно, до початку корекції ФІ був знижений в

основній групі в середньому в 2,05 разу ( $P<0,001$ ) і в групі зіставлення - в 2,14 разу ( $P<0,001$ ). ФЧ було зменшено до початку проведення корекції в основній групі в 1,77 разу ( $P<0,001$ ) і в групі зіставлення - в 1,81 разу ( $P<0,001$ ). Стосовно ІП була встановлена кратність його зниження в середньому в 2,11 разу в основній групі ( $P<0,001$ ) і в 2,21 разу в групі зіставлення ( $P<0,001$ ).

5 Це свідчить про наявність пригнічення функціонального стану СФМ II-III ступеня в усіх обстежених підлітків, хворих на ХГВС. При цьому кратність зниження вивчених показників у хворих підлітків обох груп до початку проведення корекції була практично однаковою, що свідчило про однотиповість цих груп в імунологічному плані, зокрема стосовно ступеня порушень показників СФМ.

10 При повторному обстеженні після завершення корекції показників СФМ було встановлено їхнє суттєве покращання в основній групі підлітків, хворих на ХГВС, яка отримувала корекцію за допомогою заявленого способу (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники ФАМ в обстежених підлітків, хворих на ХГВС, після завершення корекції стану СФМ ( $M\pm m$ )

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		$P_2$
		основна (n=62)	зіставлення (n=51)	
ФІ, %	$26,5\pm 2,1$	$26,3\pm 1,9$ $P_1>0,05$	$21,2\pm 1,7$ $P_1<0,05$	$<0,05$
ФЧ	$4,0\pm 0,03$	$3,97\pm 0,03$ $P_1>0,05$	$3,25\pm 0,02$ $P_1<0,05$	$<0,05$
ІП, %	$24,3\pm 1,8$	$24,1\pm 1,4$ $P_1>0,05$	$19,1\pm 1,3$ $P_1<0,01$	$<0,01$

15 З таблиці 2 видно, що в основній групі підлітків, хворих на ХГВС, під впливом заявленого способу корекції відмічається чітко виражена позитивна динаміка проаналізованих показників ФАМ, причому всі ці фагоцитарні показники вже відповідали в цей період обстеження межах норми ( $P>0,05$ ). У той же час в групі зіставлення позитивна динаміка проаналізованих показників ФАМ була суттєво менш значуща, ніж у хворих підлітків основної групи. Тому на момент завершення корекції за допомогою заявленого способу в основній групі підлітків відмічена практично повна нормалізація стану СФМ, у той час як у групі зіставлення показники ФАМ, що характеризують функціональний стан СФМ, у цей період обстеження вірогідно відрізнялися як від норми, так і від відповідних показників в основній групі (дивись таблицю 2).

20 Дійсно, ФІ в підлітків, хворих на ХГВС, з групи зіставлення на момент завершення корекції був у середньому в 1,25 разу нижче норми ( $P<0,05$ ) і водночас в 1,24 разу нижче відповідного показника в підлітків, хворих на ХГВС, з основної групи ( $P<0,05$ ). ФЧ у хворих підлітків з групи зіставлення в цей період обстеження було в середньому в 1,23 разу нижче норми ( $P<0,05$ ) і в 1,22 разу нижче відповідного показника у хворих підлітків основної групи ( $P<0,05$ ). ІП у підлітків, хворих на ХГВС, з групи зіставлення був у цей період у середньому в 1,27 разу нижче норми (30  $P<0,01$ ) і водночас в 1,26 разу нижче ніж в основній групі хворих підлітків ( $P<0,01$ ). Таким чином, отримані нами дані свідчать про високу ефективність заявленого способу корекції стану СФМ підлітків, хворих на ХГВС.

35 При диспансерному спостереженні в 2 випадках у підлітків основної групи (3,23 %), хворих на ХГВС, протягом року була відмічена наявність загострення хронічного запального процесу у верхньощелепному синусі, у той час як у підлітків групи зіставлення загострення хронічного патологічного процесу спостерігалось в 6 випадках (11,8 %), тобто в 3,65 разу частіше ( $P<0,01$ ). Отже, отримані дані свідчать, що використання нуклеїнату з метою корекції показників СФМ сприяє нормалізації показників ФАМ, а в клінічному плані - досягненню стійкої й тривалої ремісії ХГВС. Це дає нам підставу вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним використання нуклеїнату для корекції показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

45 Хлопчик С., 15 років, учень. Хворіє на ХВГС протягом останніх 2 років. Пред'являє скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, головний біль, утруднене носове дихання. Неодноразово лікувався з приводу хронічного гнійного гаймориту амбулаторно й в оториноларингологічному відділенні, але ефект був лише короточасний. У зв'язку з недостатньою ефективністю лікування ХВГС, що проводилося, хворий хлопчик С. був

обстежений імунологічно й проконсультований клінічним імунологом. При цьому були встановлені чітко виражені зсуви з боку показників ФАМ, а саме зниження показника ФІ до 13 %, ФЧ - до 2,0 та ІП - до 12 %. Таким чином, кратність зниження стосовно норми показника ФІ становила 2,04 разу, ФЧ - 2,0 рази та ІП - 2,03 разу. Це свідчило про суттєві зсуви з боку функціонального стану СФМ і, насамперед, про незавершеність процесу фагоцитозу.

Виходячи з отриманих даних імунологічного обстеження, хворому хлопчику С. була призначена корекція функціонального стану СФМ за допомогою заявленого способу, а саме введення як імуноактивного препарату нуклеїнату всередину по 0,25 г (1 капсулі) 3 рази на добу протягом 10 діб поспіль. Через два місяці для закріплення досягнутого результату було проведено повторний курс введення нуклеїнату в дозі 0,25 г 2 рази на день протягом 7 діб поспіль.

При повторному вивченні імунологічних показників після завершення введення нуклеїнату у хворого хлопчика С. встановлена чітко виражена позитивна динаміка показників ФАМ, а саме підвищення ФІ до 26 %, ФЧ - до 4,0 та ІП - до 24 %. Таким чином, під впливом імуноактивного препарату нуклеїнату досягнута практично повна нормалізація показників ФАМ, що свідчить про відновлення функціонального стану СФМ. Використання заявленого способу корекції показників СФМ у хлопчика С., хворого на ХВГС, виявилось досить ефективним. У клінічному плані при цьому також була досягнута чітко виражена позитивна динаміка стану здоров'я хворого підлітка, а саме, зменшення загальної слабості й нездужання, підвищення працездатності, покращання емоційного стану, нормалізація носового дихання. Ніяких побічних ефектів від застосування заявленого способу у хворого хлопчика С. не було.

#### Приклад 2.

Дівчина К., 16 років, учениця. Хворіє на ХГВС протягом останніх 4 років, скаржиться на загальну слабкість, нездужання, дифузний головний біль, емоційну лабільність, суттєве зниження розумової працездатності, утруднене носове дихання, наявність виділень з носу гнійного характеру. У зв'язку з недостатньою ефективністю лікування ХВГС, що проводилося, дівчина-підліток К. була консультована клінічним імунологом та обстежена імунологічно. Внаслідок цього встановлена наявність суттєвих зсувів з боку показників ФАМ, а саме зниження ФІ до 11 %, ФЧ - до 2,0 та ІП - до 10 %. Це свідчило про суттєве зменшення функціональної активності СФМ, оскільки показник ФІ був у 2,41 разу нижче норми, ФЧ - у 2,0 рази нижче норми й ІП - у 2,43 разу нижче норми. Зокрема, значне зменшення показника ІП свідчило про незавершеність фагоцитарної реакції моноцитів/макрофагів і падіння функціональної активності СФМ у цілому. Виходячи з цих даних імунологічного обстеження, хворій К. було призначено проведення корекції стану СФМ за допомогою заявленого способу, а саме введення як імуноактивного препарату нуклеїнату всередину по 0,25 г (1 капсулі) 4 рази на добу протягом 15 діб поспіль. Через три місяці для закріплення досягнутого результату було проведено повторний курс введення нуклеїнату в дозі 0,25 г 2 рази на день протягом 10 діб поспіль.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу корекції стану СФМ була встановлена суттєво виражена позитивна динаміка з боку фагоцитарних показників, а саме підвищення ФІ до 25 %, ФЧ - до 4,0 та ІП - до 23 %, тобто практично повна нормалізація вивчених показників ФАМ. Отже, за даними повторного імунологічного обстеження у хворій дівчині К. констатовано практично повне відновлення показників ФАМ, що свідчило про нормалізацію функціонального стану СФМ. У клінічному плані введення нуклеїнату забезпечило покращання загального стану хворої дівчини К., ліквідацію загальної слабкості й нездужання, нормалізацію носового дихання, покращання її працездатності.

Заявлений спосіб не потребує дорогих і дефіцитних ліків. Нуклеїнат є в достатній кількості в аптечній мережі України й доступний за ціною. При введенні нуклеїнату не відмічалось небажаних побічних реакцій, у тому числі алергічних, препарат хворі підлітки переносили добре. Отже, отримані дані свідчать про ефективність і патогенетичну обґрунтованість заявленого способу корекції показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС, та його переваги в порівнянні з відомим способом-прототипом. Ефективність заявленого способу корекції показників СФМ у підлітків, хворих на ХГВС, його переваги стосовно відомого способу-прототипу, патогенетичне обґрунтування й відсутність небажаних побічних реакцій при його використанні роблять заявлений спосіб доцільним для поширеного застосування в умовах клінічної й амбулаторно-поліклінічної практики.

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Спосіб корекції показників системи фагоцитуючих макрофагів у підлітків, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, що включає введення імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять нуклеїнат.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нуклеїнат вводять усередину по 0,25 г (1 капсулі) 3-4 рази на добу протягом 10-15 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.
- 10 3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що при необхідності проводять повторний курс введення нуклеїнату в дозі по 0,25 г 2 рази на день протягом 7-10 діб поспіль з інтервалом 2-3 місяці після завершення першого курсу введення препарату.

---

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