



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 48385

(13) A

(51) 6 A61K38/35

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО ТОКСИКОЗУ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ З ВИКОРИСТАННЯМ ДЕКСАЗОНУ

1

2

(21) 2001053600

(22) 28 05 2001

(24) 15 08 2002

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Безруков Леонід Олексійович, Богуцька Наталя Казимірівна, Колоскова Олена Костянтинівна, Колюбакіна Лариса Вікторівна, Яценко Юрій Борисович

(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) Спосіб лікування гострого інфекційного токсикозу у дітей грудного віку з використанням дексазону, який відрізняється тим, що на початку розвитку токсикозу призначають одноразове внутрішньовенне введення дексазону в дозі 0,6-1 мг/кг маси тіла в комплексі посиндромної і підтримуючої терапії, що дозволяє зменшити ризик збереження тяжкості стану цих хворих впродовж першого тижня лікування

Винахід відноситься до галузі медицини та, конкретно, дитячих інфекційних хвороб, для покращання прогнозу та результатів лікування дітей раннього віку з гострими інфекційними токсикозами.

Синдром інфекційного токсикозу нерідко призводить до розвитку поліорганної недостатності з наступною загибеллю або інвалідизацією хворого [А.В. Папаян, Э.К. Цыбулькин Острые токсикозы в раннем детском возрасте - Ленинград Медицина, 1984]. З сучасних позицій в основі патоморфології "токсикозу" при інфекційних захворюваннях у дітей лежить набряк та набухання речовини головного мозку, що робить розвиток токсикозу у дітей раннього віку життєво небезпечним станом.

На даний час визначилися нові принципи інтенсивного лікування набряку-набухання головного мозку, що полягають в комбінації діуретиків, гіпервентиляції, заходів нормалізації водно-електролітного стану, забезпечення адекватної вентиляції та газообміну, антигипоксантив та глюкокортикостероїдів [Л.П. Чепкий Интенсивная терапия отека-набухания мозга//Лікування та діагностика - 1998 - №2 - С.46 - 48, Textbook of pediatric Critical Care (Ed. By P.R. Holbrook) - 1993 - PP. 170 - 174, Интенсивная терапия в педиатрии Том 1 Под ред. Дж.П. Моррея - М. Медицина, 1993 - С.342 - 364, Pediatrics (Ed. by P.H. Dworkin) - 1996, 3rd ed. - PP. 195 - 198].

Використання в комплексі стартової терапії препаратів, які зменшують лібрацію прозапальних медіаторів, та, внаслідок цього зменшують

важкість клінічних симптомів гострого токсикозу, слід вважати актуальним та перспективним [Nelson Textbook of Pediatrics (Ed. By R.E. Behrman et al.) - 2000 - PP. 272 - 273].

Водночас в науковій літературі зустрічаються результати вивчення ефективності застосування глюкокортикостероїдів в комплексному лікуванні травми мозку, що супроводжується перифокальним набряком мозку [Влияние дексаметазона на течение травмы мозга в условиях различной иммунологической реактивности организма/И.В. Ганнушкина, Л.И. Сухорукова, Л.С. Андреева, - М.В. Баранчикова//Иммунопатология нервных и психических заболеваний - Тез. Докл. Всесоюз. Научной конф. - М., 1983 - С.32 - 34], застосування їх з метою оптимізації показників гуморального імунітету, в лікуванні алергічних захворювань тощо.

Прототипом способу лікування гострого інфекційного токсикозу є робота Textbook of Pediatric Emergency Medicine (Ed. By G.R. Fleisher et al.) - 2000 - PP. 1176 - в якій автором рекомендується застосування дексазону в дозі 0,5 - 1 мг/добу внутрішньовенне в комплексі лікування набряку мозку при нейротоксикозі впродовж перших днів лікування. Недоліком прототипу є те, що тривале використання глюкокортикостероїдів має ряд небажаних ускладнень, які представлені шлунково-кишковими кровотечами внаслідок утворення стресових виразок, розвитком вторинної інфекції, з маскуванням її симптомів, артеріальною гіпертензією, гіпокаліємією, серцево-судинними розладами, глаукомою, катарактою, психозами тощо [Фарминдекс'98 -

(13) A

(11) 48385

(19) UA

лекарственные средства Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова // Киев: НПП "Морион" Лтд - 1998 - 1038]

В основі способу, що заявляється, лежить застосування дексазону в разовій дозі 0,6 - 1 мг/кг у лікуванні дітей грудного віку, які мають ознаки життєво небезпечного стану, що супроводжує перебіг інфекційних захворювань, - гострого токсикозу, для підвищення ефективності лікування даного патологічного стану, покращання прогнозу і отримання позитивного економічного ефекту за рахунок зменшення тривалості перебування хворих на ліжку.

Даний спосіб відрізняється від прототипу тим, що при розвитку ознак гострого токсикозу у дітей грудного віку, обумовленого інфекційно-запальними захворюваннями, призначали одноразове введення дексазону в дозі 0,6 - 1 мг/кг маси тіла в комплексі посиндромної і підтримуючої терапії.

Ця відмінність дозволяє зробити висновок про відповідність технічного вирішення, що заявляється, критерію "новизна".

Суттєва ознака, яка відрізняє технічне вирішення, що заявляється від прототипу, не виявлена в інших технічних вирішеннях при вивченні даної та суміжних галузей науки та, таким чином, забезпечує відповідність способу, який заявляється, критерію "суттєва відмінність".

Спосіб лікування здійснюють наступним чином. Дітям у важкому стані, що обумовлений розвитком гострого інфекційного токсикозу, призначалось одноразове внутрішньовенне струминне введення дексазону в дозі 0,6 - 1 мг/кг маси тіла в комплексі посиндромної і підтримуючої терапії на початку лікування.

Для вивчення динаміки стану дитини, його оцінювали за констеляційною системою нетравматичних ознак та симптомів, які корелюють зі станом важкості у дітей віком до 6 місяців [Molę J. C. J. // Pediatrics, 1991, V. 88, N6, pp. 1119 - 1124] на 1, 3 та 7-й день госпіталізації та у порівнянні із показниками контрольної групи, діти якої при гострому інфекційному токсикозі не отримували дексазону.

Збереження важкості стану дітей в динаміці істотно відрізнялося у дітей клінічних груп, особливо на 3, 7 день госпіталізації. Якщо діти основної групи на третій день госпіталізації набирали на $9,7 \pm 1,4$ бали менше порівняно з першим днем, то дітей контрольної групи різниця в кількості балів була набагато меншою - $2,9 \pm 1,12$ бали ($P < 0,05$). На 7-й день позитивна динаміка ступеню важкості стану була найбільшою ($15,9 \pm 1,2$ бали у дітей основної групи проти $4,9 \pm 0,96$ у дітей контрольної групи) ($P < 0,05$).

Ризик збереження важкості стану у дітей, що не отримували дексазону по відношенню до їх однолітків основної групи був значно вищим (таблиця).

Таблиця

Клініко-епідеміологічні показники збереження ризику важкості стану у дітей, які не отримували дексаметазон в лікуванні гострого інфекційного токсикозу

| День лікування | Відносний ризик (RR) | Атрибутивний ризик (AR) | Відношення ризиків (OR) |
|----------------|--|-------------------------|--|
| 3 ^й | 1,86 95% CI 1,6 - 1,9, $\chi^2 = 2,39$ | 40% | 7,6 95% CI 7,38 - 10,16, $\chi^2 = 2,36$ |
| 7 ^й | 2,05 95% CI 1,8 - 2,2, $\chi^2 = 2,45$ | 49% | 3,86 95% CI 3,7 - 3,89, $\chi^2 = 3,86$ |

Зниження відносного ризику збереження важкості стану у дітей основної групи на 3 - 7 дні захворювання відповідно складало 0,86, та 0,26. Зменшення атрибутивного ризику у ці дні лікування дітей з гострим інфекційним токсикозом дорівнювало 40,26% та 20,1%. А необхідна для досягнення хоча б одного позитивного ефекту мінімальна кількість пролікованих хворих у 3^й день лікування була 2,52 (при 95% CI 2,5 - 2,56), на 7^й день дорівнювала 4,9 (при 95% CI 4,17 - 5,6).

Таким чином, використання одноразового введення дексазону в дозі 0,6 - 1 мг/кг маси тіла в комплексі посиндромної і підтримуючої терапії гострого інфекційного токсикозу у дітей грудного віку в перший день їх лікування дозволяє значно зменшити ризик збереження важкості стану у цих хворих, що призведе до зменшення магікової смертності від ускладнень токсикозу, з одного боку, та скоротити термін лікування цих хворих, з іншого.

Клінічні приклади

Хвора Гиба М.М., 07.01.1999 року народження, мешканка с. Колинківці Хотинського району, поступила у відділення інтенсивної терапії та реанімації Обласної клінічної дитячої лікарні №1 м. Чернівці 06.06.2000 року (15 міс.), і/х №1369. Дитина від 1-ої вагітності, народилась доношеною, з вагою 3600г, до 5 міс. на грудному вигодовуванні, відмічалась шкірна висипка на вживання у їжу цитрусових, щеплена за календарем, вага при поступленні 12150г, госпіталізована на 2-у добу захворювання, діагноз: ГРВІ нез'ясованої етіології, нейротоксикоз, анемія змішаного генезу 1 ст., при поступленні відмічались судороги. Параклінічні показники в день поступлення: загальний аналіз крові: еритроцити - 2,6Т/л, Нb 72г/л, кольоровий показник 0,83, лейкоцити 2,5Г/л, еозинофіли - 1%, паличкоядерні нейтрофіли - 16%, сегментоядерні нейтрофіли - 37%, лімфоцити - 43%, моноцити - 3%, ШЗЕ - 1мм/год, біохімічне дослідження крові: калій - 4,3мМ/л, натрій - 161,8мМ/л, кальцій - 2,1мМ/л, хлориди 107мМ/л, заг. білок - 58,4г/д, сечовина - 6,2мМ/л, креатинін - 95мкМ/л, білірубін - 16,9мМ/л, глюкоза -

4,7мМ/л, АлАТ - 0,4, АсАТ - 0,7Од/л. Дослідження спинномозкової рідини, у тому числі бакпосів - без патологічних відхилень. Ехо-ЕС - нормативні показники. Лікування інфузійна терапія 3 дні, дексазон 8мг одноразово парентерально в перший день, киснетерапія, ГБО, 3 дні - гентаміцин, далі - до 12 дня - цефотаксим, ситуаційно - панадол, магнію сульфат, валеріана, анальгін, полівітаміни. Переведений з ВРАІТ у перший день. Відмічена суттєва позитивна динаміка загального стану згідно клінічних ознак констеляційної шкали бальної оцінки стану дитини раннього віку з токсикозом, 1 день - 36,3 бали, 3 день - 21,9 балів, та 7 день - 0 балів, за шкалою з 1 по 7 день - (-) 36,3 бали.

Хвора Михайлик ІМ, 06.10.1999 року народження, мешканка с. Ровно Кіцманського району, поступила у відділення інтенсивної терапії та реанімації ОДКЛ №1 11.03.2000 року (5міс), і/х №734. Дитина від 1-ї вагітності, народилась доношеною, з вагою 3450г, до 4міс на грудному вигодовуванні, щеплена за календарем, вага при поступленні 6кг, госпіталізована на 3-ю добу захворювання, діагноз: гостра позалікарняна інтерстиційна пневмонія, ДНІІ, нейротоксикоз, анемія змішаного генезу 1ст, пілоротрія змішаного генезу 1ст. Параклінічні показники в день поступлення загальний аналіз крові: еритроцити 3,0Т/я, Нб 90г/л, кольоровий показник - 0,9, лейкоцити - 7Г/л, еозинофіли - 1%, паличкоядерні нейтрофіли - 3%, сегментоядерні нейтрофіли - 21%, лімфоцити - 73%, моноцити - 2%, ШЗЕ - 9мм/год, імунологічні показники на 3-й день госпіталізації: лімфоцити (відн/абс) - 73/51, Т-лімфоцити (відн/абс) - 23/1,2, Тх/Тс - 14/9, В-лімфоцити (відн/абс) - 26/1,3, фагоцитарна активність / число - 82%/9,3, НСТ-тест нейтрофілів спорт - 22, стимул - 29, ЦІК - 150. Лікування інфузійна терапія 1 день, дексазон 1,8мг одноразово парентерально в перший день, з першого дня гентаміцин + ампіцилін у віковій дозі, муколітики, ситуаційно - жарознижуючі, кальцію хлорид, фізіотерапія. Переведена з ВРАІТ у перший день. Відмічена суттєва позитивна динаміка загального стану згідно клінічних ознак констеляційної шкали бальної оцінки стану дитини раннього віку з токсикозом: 1 день - 17,6 балів, 3 день - 9,4 балів, та 7 день - 1,7 балів, за шкалою з 1 по 7 день - (-) 15,9 балів.

Хворий Спринь ОІ, 17.03.1999 року народження, мешканець с. Молодія Глибочцького району, поступила у інфекційне відділення дітей пер-

шого року життя 18.03.2000 року (12міс), і/х №817. Дитина від 5-ї вагітності та пологів, народилась доношеною, з вагою 3500г, на грудному вигодовуванні, щеплена за календарем, алергологічний анамнез сумнівний, вага при поступленні 10500г, госпіталізована на 5-ю добу захворювання, діагноз: гостра позалікарняна інтерстиційна пневмонія, ДНІ, нейротоксикоз, анемія змішаного генезу 1ст. Параклінічні показники в день поступлення загальний аналіз крові: еритроцити - 3,0Т/л, Нб 100г/л, кольоровий показник - 1,0, лейкоцити - 6,8Г/л, еозинофіли - 9%, паличкоядерні нейтрофіли - 4%, сегментоядерні нейтрофіли - 27%, лімфоцит - 59%, моноцити 1%, ШЗЕ - 3мм/год, імунологічні показники при поступленні та через 20 днів після госпіталізації: (1) лімфоцити (відн/абс) - 38/2,9, Т-лімфоцити (відн/абс) - 32/0,9, Тх/Тс - 8/24, В-лімфоцити (відн/абс) - 15/0,4, фагоцитарна активність / число - 90%/17,2, НСТ-тест нейтрофілів спорт - 6, стимул - 13, ЦІК - 100, (2) Т-лімфоцити (відн) - 16, Тх/Тс - 14/2, В-лімфоцити (відн) - 17, фагоцитарна активність / число - 80%/7,1, НСТ-тест нейтрофілів спорт - 3, стимул - 30, ЦІК - 140. Бакпосів мокротиння - Н. Influenzae. Лікування інфузійна терапія 3 дні, дексазон не застосовували, з першого дня оксацилін, з 4-го + гентаміцин у віковій дозі, муколітики, ситуаційно - жарознижуючі, фізіотерапія. На 3 день стан розцінено як тяжчий за той, що був при поступленні, на 3 день відмічена деяка позитивна динаміка. Динаміка загального стану згідно клінічних ознак констеляційної шкали бальної оцінки стану дитини раннього віку з токсикозом: 1 день - 11,6 балів, 3 день - 11,6 балів, та 7 день - 5,7 балів, за шкалою з 1 по 7 день - (-) 5,9 балів.

Таким чином, використання способу лікування, що заявляється, дозволяє значно зменшити атрибутивний та відносний ризик збереження важкості стану та розвитку несумісних із життям ускладнень гострого інфекційного токсикозу у дітей грудного віку. Це, за умов простоти та доступності способу, дає можливість його використання для покращання результатів лікування дітей з гострими інфекційно-запальними захворюваннями, що супроводжуються розвитком гострого токсикозу, зменшити показник малякової смертності та досягти позитивного економічного ефекту за рахунок скорочення терміну перебування хворих на стаціонарному ліжку в процесі їх медичного обслуговування.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71