



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40380 (13) A

(51) 7 A61K31/19, 31/375, 31/355,
A61P31/12МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

(21) 2000127527

(22) 26.12.2000

(24) 16.07.2001

(33) UA

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Шунько Єлизавета Євгенівна, Лакша Ольга
Тимофіївна(73) Київська медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика, UA

(57) Спосіб лікування вірусних гепатитів у новонароджених, який включає призначення рекомбінантного альфа-2б-інтерферону, який **відрізняється** тим, що як імуномодулятор використовують лаферон в дозі 50000-100000 од./кг/доб. внутрішньом'язово протягом 10-12 діб, причому додатково призначають антиоксиданти віт. Е 10 мг/кг/доб. та віт. С 25-50 мг/доб.

Винахід належить до галузі медицини, а саме, до неонатології та педіатрії.

Відомо, що при гострих вірусних гепатитах рівень інтерферогенезу знижено, помітно зменшена здатність лейкоцитів до синтезу альфа-інтерферону та імунного гамма-інтерферону [Peters M. Immunological aspects of antiviral therapy //Springer. Semin. Immunopath. - 1990. - Vol. 12. - P. 47-56].

Ці порушення в інтерферогенезі обумовлюють доцільність призначення екзогенного інтерферону (ІФН) в лікуванні хворих на вірусні гепатити.

Розроблена схема застосування рекомбінантного альфа-2б-інтерферону - інтрону А, що складається з призначення препарату в дозі 3000000 МО на добу, 3 рази на тиждень протягом 3-7 місяців [Желудкова О. Г., Бухны А. Ф., Финогенова Н. А. Диагностика и лечение хронического гепатита С у детей. // Педиатрия. - 1996. - № 4. - С. 42-45].

Метод має недоліки, а саме: схема рекомендована і дози підібрані для дітей 6-14 років, насамперед з хронічним перебігом інфекції, препарат закордонного виробництва, тому спосіб лікування є дорогим і не завжди доступним, не призначаються антиоксиданти з метою запобігання пошкодження мембран гепатоцитів за рахунок зменшення процесів перекисного окислення ліпідів.

Відомий спосіб лікування перинатальних інфекцій, а в тому числі і вірусних гепатитів у новонароджених за допомогою рекомбінантного альфа-інтерферону - реаферону, що призначається в дозі 100000-150000 МО/кг на добу протягом 5 днів [Шунько Є. Є. Прогнозування, клініко-імунологічні та мікробіологічні критерії діагностики, вдосконалення комплексного лікування і профілактики інфекцій у новонароджених // Дис. д-р. мед. наук.

14. 01. 10. Київ, 1995]. До переваг методики лікування відносяться: призначення схеми для новонароджених, врахування значень маси тіла, паралельне використання антиоксидантів - віт. Е та віт. С.

Недоліком зазначеного способу є: недостатньо підібрані дози інтерферону саме для новонароджених з вірусними гепатитами, невизначені дози антиоксидантів, віт. Е і віт. С, термін терапії не адекватно короткий, використання імпортного препарату значно підвищує собівартість лікування.

Таким чином, описані способи лікування гострих і хронічних вірусних гепатитів не дозволяють в повній мірі проводити противірусну терапію у новонароджених, мають важливі недоліки, головними з яких є недостатньо визначені дози для новонароджених, відносно висока вартість лікування, вважаючи, що більшість препаратів зарубіжного виробництва.

Задачею поставленого винаходу є підвищення ефективності лікування новонароджених з вірусними гепатитами, за рахунок впливу на імунну систему дитини та пригнічення репродукції вірусної клітини, адекватно підбраною дозою препарату рекомбінантного інтерферону з одночасним призначенням антиоксидантів.

Вказана задача досягається шляхом призначення рекомбінантного альфа-2б-інтерферону, відрізняється тим, що в якості імуномодулятора використовують лаферон в дозі 50000-100000 МО/кг/добу, причому додатково призначають антиоксиданти: віт. Е 10 мг/кг/добу та віт. С 25-50 мг/добу.

Спосіб виконується таким чином: препарат рекомбінантного альфа-2б-інтерферону - лаферон в зазначеній дозі вводиться внутрішньом'язово один раз на добу протягом 10-12 діб.

(19) UA (11) 40380 (13) A

З метою вивчення ефективності лікування вірусних гепатитів проаналізовано клінічний перебіг захворювання та інтерфероновий статус (сироватковий ІФН, альфа- і гамма-ІФН) у 40 хворих новонароджених, що отримували стандартну терапію з використанням лаферону та без нього в порівнянні з 20 здоровими новонародженими. Новонароджених обстежено двічі: на 10-14 добу життя та через 3 дні після закінчення курсу лікування.

У новонароджених з вірусними гепатитами виявлено дисбаланс в стані інтерферонового статусу.

Так рівні сироваткового ІФН були підвищені у 12 (30%) новонароджених і середні значення склали відповідно для хворих з вірусним гепатитом С $12,8 \pm 1,96$, з вірусним гепатитом В $7,4 \pm 1,53$, з мікст-гепатитом $24,8 \pm 10,9$. Коливання концентрацій сироваткового ІФН внаслідок дії різних типів вірусу значні, але проводячи математичну обробку результатів, достовірної різниці між показниками не встановлено $p > 0,05$ (відповідно $p_1-p_2=0,06$, $p_1-p_3=0,34$, $p_2-p_3=0,19$).

Рівні альфа-ІФН були знижені у 38 (95%) новонароджених, у 26 (65%) вони не перевищували 2-4 ум. од. Середні значення рівнів альфа-ІФН в випадках вірусного гепатиту С $5,2 \pm 1,2$, для вірусного гепатиту В $5,1 \pm 0,56$, для мікст-гепатиту $6,8 \pm 2,49$. Проводячи статистичну обробку результатів достовірної різниці також не встановлено (відповідно $p_1-p_2=0,96$, $p_1-p_3=0,58$, $p_2-p_3=0,56$).

Рівні гамма-ІФН практично у всіх новонароджених (97,5%) не перевищували значень 2-4 ум. од. незалежно від типу вірусу, що викликав захворювання. Середні значення для новонароджених з гепатитом С склали $2,8 \pm 0,48$, з гепатитом В $2,7 \pm 0,35$, з мікст-гепатитом $2,8 \pm 0,48$. Достовірної різниці між визначеними даними не встановлено, а рівні p відповідно: $p_1-p_2=0,91$, $p_1-p_3=1,0$, $p_2-p_3=0,91$. Пригнічення продукції альфа- та гамма-ІФН свідчить про зниження неспецифічної імунологічної резистентності організму новонародженої дитини за рахунок впливу вірусної інфекції.

При аналізі показників інтерферонового статусу хворих на вірусний гепатит встановлено, що рівні альфа-ІФН знижені в 3,2 рази в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи здорових новонароджених. Рівні гамма-ІФН знижені в 1,5 рази. Відзначається помірне, в 1,9 рази збільшення сироваткового ІФН. Результати досліджень наведено в табл. 1. Визначені порушення у системі ІФН є підставою для корекції їх екзогенним введенням ІФН.

В клінічному перебігу у новонароджених з вірусними гепатитами визначались загальна інтоксикація, порушення адаптації, пригнічення фізіологічних рефлексів, зригування, дегідратація, зміна частоти і характеру випорожнень, респіраторні розлади, порушення гемокардіодинаміки та гомеостазу. Стан у більшості новонароджених був важким. Специфічні клінічні ознаки приєднувались пізніше і складались з гіпербілірубінемії, переважно за рахунок прямої фракції, анемії, тромбоцитопенії, підвищення рівнів трансаміназ, збільшення розмірів печінки та селезінки.

Після проведення лаферонотерапії рівень сироваткового ІФН у хворих новонароджених знизився у 2,2 рази ($p=0,02$) і у 13 (65%) дітей визначав-

ся у титрі, що корелював з рівнем здорових новонароджених - 8-16 ум. од. Середній рівень сироваткового ІФН становив $6,3 \pm 0,8$.

Рівень сироваткового ІФН в групі хворих новонароджених, що не отримували лаферон в комплексному лікуванні, також знизився, але середнє значення його достовірно було дещо більше ніж в першій групі і становило $6,7 \pm 0,7$ ($p=0,04$).

Здатність до продукування альфа-ІФН в групі хворих новонароджених після лікування лафероном підвищилась в 1,6 рази ($p=0,02$). У 5 (25%) новонароджених рівні альфа-ІФН дійшли до показників норми для відповідного віку - 16-32 ум. од. проти 1 дитини (5%) на початку лікування. Середній рівень альфа-ІФН після лікування становив $8,5 \pm 1,1$. В групі новонароджених з вірусними гепатитами, що не отримували лікування лафероном, показники альфа-ІФН не змінилися протягом терапії і середній рівень його залишився таким же як і до лікування - $5,3 \pm 0,7$ ($p=1$).

Позитивні зміни спостерігались і в продукуванні гамма-ІФН. Так, в групі новонароджених, що отримували лікування лафероном, відмічено збільшення гамма-ІФН в 1,5 рази і середній рівень його становив $4,1 \pm 0,2$ ($p=0,0007$). Тобто, рівень гамма-ІФН став відповідним рівню його у здорових новонароджених ($p=1$).

Зміни в інтерфероновому статусі більш детально відображають табл. 2 та 3.

В групі хворих на вірусні гепатити новонароджених, що отримували лаферон в лікуванні, статистичне достовірно відбулися позитивні зміни показників інтерферонового статусу, а саме: збільшилися рівні альфа- та імунного гамма-ІФН. Це свідчить про поліпшення імунного захисту. Зменшилися рівні сироваткового ІФН, що також свідчить про підвищення реакцій імунного захисту та про зменшення процесів реплікації вірусу.

Отже, в групі новонароджених, що отримували лікування з використанням лаферону, показники інтерферонового статусу наближаються до показників в групі здорових новонароджених і достовірність різниць між ними більше 0,05. В групі новонароджених, що не отримували лаферон в лікуванні вірусних гепатитів, показники інтерферонового статусу не відповідають нормі, рівні альфа-ІФН та імунного гамма-ІФН значно нижче ніж в групі здорових новонароджених. Різниця між показниками статистичне достовірна і для всіх показників менша ніж 0,05.

Аналіз змін в інтерфероновому статусі доводить ефективність використання лаферону в лікуванні новонароджених з вірусними гепатитами. Слід зазначити, що в жодному з випадків побічних явищ не відмічено.

Проаналізовано клінічну ефективність застосування лаферону в комплексному лікуванні новонароджених з вірусними гепатитами. Результати наведені в табл. 4.

Використання лаферону в комплексній терапії вірусних гепатитів у новонароджених дозволило підвищити клінічну ефективність лікування немовлят, а саме зменшити тривалість інтоксикації в 2,1 разів, гіпербілірубінемії в 1,3 разів, гастроінтестинальних розладів в 1,1 разів, цитолізу в 1,4 разів, гепатомегалії в 1,3 разів, спленомегалії в 1,2 разів, респіраторних розладів в 1,2 разів, зригування в

1,5 разів. Термін перебування в стаціонарі зменшився в 1,5 рази, а частота розвитку ускладнень в 1,6 рази.

У новонароджених з гастроінтестинальними розладами (здуття животу, зригування, діарея) вже на 2-4 добу введення препарату відмічено поліпшення стану, в 84,6% випадків немовлята не зригували, їм поступово збільшувався обсяг харчування, зменшувалися прояви інтоксикації, діти починали набирати вагу тіла.

Тривалість специфічних клінічних проявів гепатитів (гіпербілірубінемії, збільшення трансаміназ, гепатомегалії, спленомегалії) також зменшу-

валась, стан новонароджених нормалізувався значно скоріше, що дозволило скоротити термін перебування в стаціонарі та зменшити кількість ускладнень.

Таким чином, патогенетичне обґрунтовано використання рекомбінантного ІФН-лаферону, доведена його клінічна та імунологічна ефективність. Розроблені нами дози роблять можливим застосування препарату в неонатології. Враховуючи, що препарат є продуктом вітчизняного виробництва, до переваг застосування лаферону відноситься також відносно низька ціна, доступність придбання.

Таблиця 1

Значення показників ІФН-статусу у здорових та хворих на вірусні гепатити новонароджених

	Хворі новонароджені до лікування (n=40)	Здорові новонароджені (n=20)	Достовірність різниць P(1-2)
α-інтерферон	5,3±0,77	17,2±1,86	<0,0001 (0,000003)
γ-інтерферон	2,7±0,3	4,1±0,34	<0,05 (0,003)
Сироватковий	13,8±2,6	7,4±0,6	<0,05 (0,04)

Таблиця 2

Зміни інтерференового статусу у хворих новонароджених залежно від лікування

	Хворі новонароджені до лікування (n=40)	Хворі новонароджені, лікування без лаферону (n=20)	Хворі новонароджені, лікування з лафероном (n=20)	P(1-2)	P(1-3)
α-інтерферон	5,3±0,77	5,3±0,7	8,5±1,1	>0,05 (p=1)	<0,05 (p=0,02)
γ-інтерферон	2,7±0,3	2,9±0,46	4,1±0,2	>0,05 (p=0,72)	<0,001 (p=0,0007)
Сироватковий	13,8±2,6	6,7±0,7	6,3±0,8	<0,05 (p=0,04)	<0,05 (0,04)

Таблиця 3

Зміни в інтерференовому статусі у хворих новонароджених залежно від лікування

	Здорові новонароджені (n=20)	Хворі новонароджені, лікування без лаферону (n=20)	Хворі новонароджені, лікування з лафероном (n=20)	P(1-2)	P(1-3)
α-інтерферон	17,2±1,86	5,3±0,7	8,5±1,1	<0,05 (p=0,000004)	>0,05 (p=0,06)
γ-інтерферон	4,1±0,34	2,9±0,46	4,1±0,2	<0,05 (p=0,004)	>0,05 (p=1)
Сироватковий	7,4±0,6	6,7±0,7	6,3±0,8	<0,05 (p=0,04)	>0,05 (p=0,08)

Таблиця 4

Клінічні показники ефективності застосування лаферону у новонароджених з вірусними гепатитами

№ п/п	Клінічні показники	Лікування з лафероном (n=20)	Лікування без лаферону (n=20)	P(1-2)
I	Тривалість патологічних станів	M±m	M±m	
1	Інтоксикації	4,6±0,2	9,8±0,2	<0,01
2	Гастроінтестин. розладів	9,4±0,2	19,3±0,4	<0,01
3	Здуття животу	5,2±0,4	6,2±0,4	<0,01
4	Зригування	2,8±0,5	4,1±0,8	<0,05
5	Зміни характеру випорожнень	4,8±0,3	5,6±0,2	<0,01
6	Респіраторних розладів	8,6±0,6	9,6±0,3	<0,01
7	Гіпербілірубінемії	8,3±0,5	10,4±1,1	<0,05
8	Збільшення АлАТ	9,4±0,4	12,7±1,2	<0,01
9	Збільшення АсАТ	6,7±0,3	9,4±0,4	<0,01
10	Гепатомегалії	8,4±0,4	10,4±0,8	<0,01
11	Спленомегалії	5,6±0,3	6,3±0,3	<0,01
12	Порушень терморегуляції	6,0±0,1	6,1±0,4	>0,05
II	Тривалість перебування в стаціонарі	28,2±0,8	42,3±2,2	<0,05
III	Частота розвитку ускладнень (%)	34,7±10	54,6±8,8	<0,05

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22