

Винахід відноситься до області медицини, а саме, до пульмонології та алергології, і може бути використаний для лікування бронхіальної астми.

Як прототип обраний спосіб лікування бронхіальної астми (Пономаренко Г.Н., Червинская А.В., Коновалив С.И. Ингаляционная терапия. - СПб.: СЛП, 1998. -234с.), який полягає в інгаляторному введенні суміші наступних препаратів: еуфілін 2,4% - 1мол, гідрокортизон 25мг і хлорид натрію 0,9% - 10мол, що впливають на основні ланки патогенезу бронхіальної астми; інгаляції суміші проводять за допомогою ультразвукового інгалятора «Вулкан» 1 раз на добу протягом 7-9 днів.

Причинами, що перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату (підвищення ефективності лікування), є: не впливає на систему сурфактанту легень, порушення якого мають місце при бронхіальній астмі, особливо в дітей, які відіграють важливу роль у патогенезі захворювання і виявляються в порушенні поверхневого натягу в альвеолах і дисбалансі якісного складу фосфоліпідних фракцій, що призводить до гіпоксії, емфіземи легень, бронхіальної обструкції на всьому протязі бронхіального дерева аж до респіраторних і термінальних бронхіол.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу лікування бронхіальної астми шляхом додаткового застосування на тлі базисної терапії препарату природного екзогенного сурфактанту у фармакологічно припустимих дозах в ультразвукових інгаляціях однократно, що дозволить відновити поверхневий натяг у системі сурфактанту легень, що обумовлює розтяжність легеневої тканини, що у свою чергу, спричинить покращення газообміну в легенях, бронхіальної прохідності на всіх рівнях бронхіального дерева і відновлення дренажної функції легень.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування бронхіальної астми, що полягає в призначенні бронхолітичних препаратів та інгаляційних кортикостероїдів, відповідно до винаходу, додатково вводять препарат природного екзогенного сурфактанту Сукрим у вигляді інгаляції однократно.

Препарат Сукрим має реєстраційне посвідчення №Р.04.00/01610 від 04.04.2000р. видане МОЗ України. Отримано препарат із легень великої рогатої худоби і свиней з використанням техніки екстракції ліпідів. Відноситься до класу модифікованих природних сурфактантів і являє собою ліфілізований порошок білого кольору або емульсію білувато-жовтого, або ясно-жовтого кольору. При введенні в легені він має дію, ідентичну ендегенному сурфактанту легень людини, відшкодовуючи як первинний, так і вторинний дефіцит останньої, покращує газообмін, запобігає спаданню альвеол і підвищує їхню аерацію.

Сукрим, потрапляючи в дихальні шляхи, робить ефект по своєму прямому призначенню, заповнюючи дефіцит сурфактанту і стимулюючи синтез власного або ендегенного сурфактанту, крім того він розширює просвіт бронхів на всьому протязі бронхіального дерева аж до термінальних і респіраторних бронхіол, покращує проходження повітря через них, зменшує задишку, і наділений здатністю розносити препарати по всьому бронхіальному дереву, у тому числі і β_2 -агоністи, він має опосередковану бронхолітичну дію. Також він підсилює протизапальну дію гормонів, утворюючи з ними міцні зв'язки, на слизову оболонку бронхів.

Між сукупністю істотних ознак запропонованого способу та очікуваним технічним результатом просліджується наступний причинно-наслідковий зв'язок: додаткове місцеве застосування препарату Сукрим поряд з інгаляціями бронхолітичних препаратів і кортикостероїдів призводить до підвищення мобілізації альвеолярних макрофагів, нормалізує місцевий імунітет бронхіального дерева, сприяє тому, що слизова оболонка краще справляється з запальним процесом і, в свою чергу, покращує стан системного імунітету; а через те, що встановлено міцний зв'язок сурфактанту зі стероїдами і бронхолітичними препаратами, то маючи поверхнево-активні властивості, Сукрим адсорбує лікарські засоби і розносить їх по всьому бронхіальному дереву, тим самим, підсилюючи протизапальну дію стероїдів, і значно послабляючи клінічні симптоми бронхообструктивного процесу, у результаті чого досягається скорочення термінів лікування. Спосіб здійснюють у такий спосіб.

Хворим на бронхіальну астму призначають суміш препаратів - еуфілін 2,4% -1мол, гідрокортизон 25мг і хлорид натрію 0,9% -10мол на тлі базисної терапії. Додатково призначають ультразвукові інгаляції препарату природного сурфактанту Сукрим у дозі, розрахованій за наступною формулою:

$$M=0,37 \times X \times R,$$

де М - кількість препарату в мг, Х - маса пацієнта в кілограмах, R - статевий масовий коефіцієнт, за допомогою якого здійснюють переклад маси тіла пацієнта в кілограмах у масу легень в грамах: для хлопчиків він дорівнює 27, для дівчаток - 23.

Перед застосуванням флакон необхідно кілька разів обережно перевернути для одержання більш однорідної емульсії. Не слід інтенсивно струшувати флакон або збовтувати його вміст щоб уникнути піноутворення. Підігріти емульсію до 37°C. Введення роблять за допомогою ультразвукового інгалятора «Вулкан» у режимі «туман» через лицеву маску. Емульсію препарату Сукрим поміщають у робочу камеру інгалятора. Введення здійснюють згідно з інструкцією до інгалятора протягом 10-15 хвилин.

Ефективність лікування хворих на бронхіальну астму запропонованим способом і способом-прототипом була вивчена в 100 дітей, що страждають даною патологією у фазі загострення з наявністю бронхообструктивного синдрому у віці від 7 до 14 років, хлопчиків - 62, дівчаток - 38. Діти були розділені на 2 групи відповідно до способу лікування.

Перша група включає 50 хворих, що лікувалися так, як описано в способі-прототипі, тобто вони одержували інгаляції суміші препаратів 1 раз на день протягом 7 днів на тлі базисної терапії.

Другу групу склали 50 хворих, що на тлі базисної терапії та інгаляції суміші препаратів одержували препарат Сукрим у вигляді ультразвукових інгаляцій однократно, у дозі від 150-250мг, в залежності від ваги і статі, тобто, лікувалися за способом, що заявляється.

Для об'єктивної оцінки ефективності способу лікування вивчали стан системи сурфактанту легень, що оцінювали за даними конденсату вологи видихуваного повітря, який збирали за методом Г.І. Сидоренка. Конденсат обробляли методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Силуфол», виробництва Чехія. Фосфоліпіди розташовувалися в такий спосіб, починаючи зі старту: фосфотидилхолін, фосфотидилетаноламін, холестерин, нейтральні ліпіди. Також досліджували функцію зовнішнього дихання на апараті «Спіросифт-3000», виробництва Японія.

Стан функції зовнішнього дихання оцінювали за наступними показниками: життєвої ємності легень, форсованої життєвої ємності легень, обсягу форсованого видиху за 1сек., пікової об'ємної швидкості видиху, миттєвої швидкості видиху після видихання 25%, 50%, 75%. Вплив сурфактанту на систему імунітету оцінювали за змінами показників загального імуноглобуліну Е та інтерлейкіну-4, які визначали імуноферментним методом.

Дослідження всіх показників проводили в динаміці: при надходженні в стаціонар і перед випискою.

Результати дослідження представлені в табл.

Аналіз їх показав, що використання в комплексному лікуванні бронхіальної астми препарату природного екзогенного сурфактанту Сукрим у вигляді ультразвукових інгаляцій сприяє значному покращенню показників, в порівнянні з групою дітей, що знаходилися тільки на базисній терапії бронхіальної астми.

З табл. видно, що в дітей 2-ї групи вірогідно збільшилися всі показники функції зовнішнього дихання, в той час як у дітей 1-ої групи виявлена позитивна динаміка об'ємних показників, а ряд швидкісних показників навіть знизилися. Так, виявлено значне зниження хвилинної об'ємної швидкості видиху 75%, що характеризує прохідність бронхіального дерева на рівні дрібних бронхів. У групі дітей, що одержували Сукрим, цей показник зріс, що свідчить про проникнення препарату в респіраторні і термінальні бронхіоли, і ліквідації бронхоспазму на цьому рівні. Також виявлено незначне зниження хвилинної об'ємної швидкості видиху 50% у дітей 1-ої групи, що характеризує прохідність на рівні бронхів середнього калібру. Ці дані свідчать про триваючий латентний бронхоспазм в поєднанні з іншими причинами обструкції: набряком стінки бронхів, формуванням слизових пробок, перебудовою стінки бронхів на всьому протязі бронхіального дерева.

Після проведеного лікування виявлено значний ріст фосфатидилхоліну, найбільш активної в поверхнево-активному відношенні фракції фосфоліпідів у групі дітей, що одержували препарат сурфактанту від 5,01% до 7,56% при нормі 8,7%, у той час, як цей показник у дітей, що знаходилися на терапії по способі-прототипі знизився від 5,9% до 4,8%, що свідчить про дефіцит ендогенного сурфактанту. Вміст фосфотидилетаноламіну в дітей, що одержували Сукрим, не досяг норми, але мав позитивну динаміку, склавши 13,05% при нормі 14,5%, що говорить про тривале використання його для синтезу фосфатидилхоліну, внаслідок дефіциту останнього. Виявлено значне зниження рівня холестерину в 2-й групі, у той час як у дітей 1-ої групи не виявлено яких-небудь значних змін з боку вмісту холестерину в конденсаті видихуваного повітря, що говорить про тривале пошкодження системи сурфактанту продуктами розпаду фосфоліпідів у дітей, що не одержували препарат сурфактанту.

Критерієм виниклої сенсibiliзації організму є виявлення в біологічних середовищах високих рівнів загального і специфічного імуноглобуліну Е. Його гіперпродукція В-лімфоцитами є наслідком проліферації та активації TH2 клони алергенспецифічних CD4+ Т-лімфоцитів та зумовленої нею гіперпродукції цитокінів І, зокрема, інтерлейкіну-4, які опосередковують розвиток запалення дихальних шляхів. З представлених у таблиці даних видно, що вихідні дані рівнів імуноглобуліну Е та інтерлейкіну-4 були різко підвищені, що характеризує загострення алергійного запалення при бронхіальній астмі, що є основою для виникнення обструкції бронхів і бронхіальної гіперреактивності. Після проведеного лікування рівень імуноглобуліну Е вірогідно знизився на 140МЕ/мол у дітей, які на тлі базисної терапії одержували препарат сурфактанту; і на 58МЕ/мол у групі дітей, що знаходилися на загальноприйнятій терапії бронхіальної астми. Вміст інтерлейкіну-4, що вивільняється лімфоцитами периферичної крові, мав більш виражені зміни в 2-й групі дітей, і знизився на 61,93пкг/мол, у той час як у 1-й групі він знизився на 28,44пкг/мол. Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що сурфактант, який вводиться екзогенно, впливає на стан імунної системи, і тим самим, має імуномодулюючу дію.

Компаративний аналіз обох груп показав, що досягнутий більш виражений позитивний ефект у групі дітей, які отримували препарат Сукрим, що робить свій вплив на всьому протязі бронхіального дерева і призводить до стійкої стабілізації показників функцій зовнішнього дихання в дітей, що страждають на бронхіальну астму. Вводиться в ультразвукових інгаляціях, він наділений опосередкованим бронхолітичним ефектом, здійснюючи також як і ендогенний сурфактант, альвеолостабілізуючу функцію і як провідник, доставляє лікарські препарати в дистальні дихальні шляхи. Застосування препарату природного сурфактанту Сукрим при бронхіальній астмі в дітей впливає на систему сурфактанту легень. Корекція порушень у системі сурфактанту в дітей, що страждають на бронхіальну астму, дозволить впливати на ряд ланок патогенезу дихальної недостатності в даній категорії хворих. По-перше, нормалізація поверхневого натягу в альвеолах буде перешкоджати їх спаданню на видиху і запобіжить розвитку емфіземи. По-друге, зменшення поверхневого натягу в альвеолах збільшить розтяжність легень, що буде сприяти відновленню бронхіальної прохідності на всьому протязі бронхіального дерева і відновленню дренажної функції легень. Нарешті, по-третє, нормалізація сил поверхневого натягу в альвеолах зменшить ступінь гідратації легеневої інтерстиції, що буде одночасно сприяти покращенню газообміну в легенях і збільшенню розтяжності легеневої тканини.

Після інгаляції препарату, відповідно до заявляемого способу в жодного з 50 хворих побічні реакції та ускладнення не спостерігалися.

Приклади здійснення способу.

Приклад 1

Хворий А., 1988р. народження, надійшов у пульмонологічне відділення з діагнозом: Бронхіальна астма, атопічна форма, середньотяжкий персистуючий перебіг, фаза загострення. Бронхообструктивний синдром, вентиляційна недостатність різко виражена на рівні бронхів великого і середнього калібру і середнього ступеня вираженості на рівні бронхів дрібного калібру. Хворіє на бронхіальну астму 6 років. Скарги на часті і тривалі приступи ядухи, що виникають у холодний час року і влітку, кашель, задишку. Приступи провокуються контактом з побутовим пилом, домашніми тваринами, тютюновим димом, різкими запахами, при фізичному навантаженні і перебуванні в сирому приміщенні. При аускультатії легень - ослаблений подих, множинні двосторонні сухі хрипи. Лікувався різними методами і препаратами, в тому числі і кортикостероїдами. Було проведено лікування запропонованим способом і призначені ультразвукові інгаляції препарату сурфактанту «Сузакрин» у дозі 250мг однократно, протягом 15 хвилин на тлі базисної терапії. Була обстежена функція зовнішнього подиху. Так, у порівнянні з даними при надходженні в клініку виявлена позитивна динаміка після введення сурфактанту: життєва ємність легень збільшилася з 46% до 66%, форсована життєва ємність легень від 29% до 54%, обсяг

форсованого видиху з 34% до 60%, пікова швидкість видиху з 29% до 51%. Показники, що характеризують прохідність бронхів на різних рівнях, також підвищилися: хвилинна об'ємна швидкість на рівні великих бронхів - з 32% до 54%, на рівні бронхів середнього калібру - від 40% до 58%, на рівні дрібних бронхів - з 43% до 62%. Однак, легкі приступи астми ще продовжувалися, особливо серед ночі. За даними імунологічного обстеження рівень імуноглобуліну Е склав 764ме/мол при надходженні в стаціонар, до кінця лікування він знизився до 645ме/мол, але залишився підвищеним. Вміст інтерлейкіну-4, що вивільняється лімфоцитами периферичної крові знизився з 215пкг/мол до 110пкг/мол. Оцінюючи стан системи сурфактанту в даного хворого, ми бачимо дисбаланс у якісному складі фосфоліпідів. Так, рівень нейтральних ліпідів склав 15,3% при нормі 9,9% і знизився до 10,5% після застосування Сукрима; рівень холестерину був підвищеним і склав 11,3% при нормі 9,4%, а до кінця лікування він майже прийшов до норми; вміст фосфотидилетаноламіну було зниженим і склав 9,2% при нормі 14,7% і підвищився до 13,6%, що свідчить про синтез фосфатидилхоліну із останнього шляхом метилювання. Рівень фосфатидилхоліну, фракції, що характеризує поверхневу активність, був знижений до 4,4% і підвищився до 8,1% при нормі 8,6%.

Приклад 2

Хвора П., 1989р. народження, надійшла в пульмонологічне відділення з діагнозом: Бронхіальна астма, atopічна форма, легкий персистуючий перебіг, фаза загострення. Алергічна риносинусопатія, фаза загострення. Бронхообструктивний синдром, вентиляційна недостатність різко виражена на рівні бронхів великого і середнього калібру і середнього ступеня вираженості на рівні бронхів дрібного калібру. Хворіє на бронхіальну астму 4 роки. Скарги на приступи затрудненого подиху, сухий приступоподібний кашель, задишку при фізичному навантаженні, погіршення загального стану, закладеність носа, чхання. Приступи провокуються фізичним навантаженням, різкими запахами, наприклад, парфуми, при цвітінні рослин, при психоемоційному перевантаженні, при переохолодженні. Загострення навесні і восени, у сиру дощову погоду. При аускультатії легень - дихання тверде, множинні сухі свистячі хрипи в нижніх відділах легень. Лікувалася з використанням бронхолітиків і кортикостероїдів. У стаціонарі було проведено лікування запропонованим способом. Призначено ультразвукові інгаляції препарату сурфактанту в дозі 260мг однократно, протягом 15 хвилин на тлі базисної терапії. Була обстежена функція зовнішнього дихання. Так, у порівнянні з даними при надходженні в клініку, виявлена позитивна динаміка після введення сурфактанту: життєва ємність легень збільшилася з 55% до 66%, форсована життєва ємність легень від 30% до 67%, обсяг форсованого видиху за 1 секунду з 33% до 75%, пікова швидкість видиху з 20% до 52%. Показники, що характеризують прохідність бронхів на різних рівнях, також підвищилися: хвилинна об'ємна швидкість на рівні великих бронхів - з 20% до 56%, на рівні бронхів середнього калібру - від 29% до 66%, на рівні дрібних бронхів - з 43% до 84%. За даними імунологічного обстеження, рівень імуноглобуліну Е склав 110ме/мол при надходженні в стаціонар, на кінець лікування він знизився до 28ме/мол, що майже відповідає нормі. Вміст інтерлейкіну-4, що вивільняється лімфоцитами периферичної крові, знизився з 155пкг/мол до 98пкг/мол. Оцінюючи стан системи сурфактанту в даного хворого, ми бачимо дисбаланс у якісному складі фосфоліпідів. Так, рівень нейтральних ліпідів склав 23,1% при нормі 9,9% і знизився 8,7% після застосування сурфактанту; рівень холестерину був нормальним; вміст фосфотидилетаноламіну був підвищеним і склав 15,1% при нормі 14,7% і знизився до 12,7%, що свідчить про використання останнього для синтезу фосфотидилхоліну. Рівень фосфотидилхоліну, фракції, що характеризує поверхневу активність, був знижений до 6,7% і підвищився до 11%.

Спосіб, що заявляється, впливає на основні ланки патогенезу бронхіальної астми, на імунний статус і систему сурфактанту легень і є ефективним, патогенетично обґрунтованим елементом комплексного лікування цього захворювання; може знайти широке застосування в лікувально-профілактичних установах практичної охорони здоров'я при лікуванні бронхіальної астми у дітей.

Таблиця 1

Дані функції зовнішнього дихання, Ig, IL-4 і конденсату видихуваного повітря у дітей із бронхіальною астмою в динаміці

		Група із сурфактантом		Група без сурфактанту	
Показники		Вихідні	При виписці	Вихідні	При виписці
ЖЄЛ		64,39±2,01	71,12±1,88**	74,63±2,96	78,16±2,62
ФЖЄЛ		51,68±2,90	59,68±2,51*	51,59±2,28	53,23±2,19
ОФВ1		53,22±2,74	60,35±1,88*	57,37±2,52	58,23±2,34
ПСВ		40,23±1,81	46,53±1,65***	48,86±1,97	49,57±2,28
МОС25%		40,55±1,91	47,35±1,69***	48,31±2,08	48,78±2,32
МОС50%		50,16±2,35	58,92±2,57**	60,49±2,89	59,25±3,00
МОС75%		65,29±3,52	75,72±3,38*	82,88±4,49	77,86±4,44
IgE		311,13±35,87	171,81±25,46***	330,69±34,54	272,41±24,98*
IL-4		189,48±18,17	127,55±13,34***	145,87±16,48	117,43±11,5*
Контроль					
Н	9,94±0,76	27,9±2,03***	26,82±2,06***	27,96±1,51***	24,53±1,53***
Л					
Х	9,49±0,65	14,17±0,78***	11,43±0,67***	13,35 ±0,68***	13,93±0,78***
Ф					
Е	14,72±0,85	11,58±0,92*	13,05±0,94	12,2 ±0,67*	12,7±0,68*
А					
Ф					
Х	8,66±0,59	5,01±0,38***	7,56±0,38	5,99±0,55**	4,80±0,40***

Примітка: * - розходження достовірні в порівнянні з вихідними показниками ($P < 0,05$).

** - розходження достовірні в порівнянні з вихідними показниками ($P < 0,01$).

*** - розходження достовірні в порівнянні з вихідними показниками ($P < 0,001$).