



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107265** (13) **C2**

(51) МПК (2014.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 11/00

G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 04388	(72) Винахідник(и):	Логвінова Ольга Леонідівна (UA), Сенаторова Ганна Сергіївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	08.04.2013	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.12.2014	(74) Представник:	Євтушенко Тамара Григорівна
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2014, Бюл.№ 19	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Волкова Л.И. «Клеточный состав индуцированной мокроты и оксид азота в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме» / Л.И. Волкова, Д.В. Капитанова, В.В. Боярко, Э.В. Сапрыкина // Бюллетень сибирской медицины.- №4.- 2007.- С. 17-21 RU 2187816 C1, 20.08.2002 RU 2294202 C1, 27.02.2007 UA 100620 C2, 10.01.2013
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2014, Бюл.№ 23		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме, до педіатрії, і може бути використаний при лікуванні бронхолегеневої дисплазії у дітей. Спосіб лікування включає призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів у період ремісії або загострення з наступною їх відміною одразу при зменшенні респіраторних розладів або при відсутності загострення перебігу на тлі гострого респіраторного захворювання, де інгаляційні кортикостероїди призначають під контролем рівнів індикаторів запалення та гіперактивності бронхів циклічного 3',5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ) та циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ) у епітеліальних клітинах індукованої мокротини та за тим визначеного співвідношення цГМФ до цАМФ, і, якщо дане співвідношення $\geq 1,2$, призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів продовжують, а при показнику співвідношення $< 1,2$ терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами відмінюють.

UA 107265 C2

Винахід належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використаний при лікуванні бронхолегеневої дисплазії у дітей.

Бронхолегенева дисплазія - хронічне поліетіологічне захворювання легень, що розвивається у період новонародженості, переважно у незрілих дітей та характеризується пригніченням онтогенезу та/чи фіброзуванням легеневої тканини. Обов'язковим критерієм бронхолегеневої дисплазії є киснезалежність у віці 28 днів життя.

В лікуванні бронхолегеневої дисплазії національними протоколами передбачено призначення препаратів, направлених на гальмування процесів запалення та бронхоспазму. Основними препаратами, направленими на інгібіцію запалення та бронхоспазму є інгальційні глюкокортикостероїди. Вважається, що базисна інгальційна глюкокортикостероїдна терапія поліпшує функцію легень.

Так, наприклад, в США інгальційні стероїди розглядаються як препарат вибору при веденні пацієнтів у періоді ремісії бронхолегеневої дисплазії. Згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства інгальційні кортикостероїди відміняють одразу після зменшення респіраторних розладів [Kallapur S.G. Contribution of inflammation to lung injury and development. / S.G. Kallapur, A.H. Jobe // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.-2006. - Vol. 91 (2). - P. 132-135]. За рекомендаціями Російського респіраторного товариства критеріями відміни базисної терапії інгальційними глюкокортикостероїдами при лікуванні бронхолегеневої дисплазії є відсутність загострення захворювання на тлі гострого респіраторного захворювання [Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. - М.:МДВ, 2010. - 151 с].

Даний спосіб лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком прототипу є суб'єктивність оцінки критеріїв щодо припинення лікування інгальційними глюкокортикостероїдами дітей з бронхолегеневою дисплазією, в той час як терапія глюкокортикостероїдами має багато побічних ефектів, таких як розвиток мозкових кроволивів, пригнічення онтогенезу легень та метаболічні порушення.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу покладено задачу підвищення об'єктивності в лікуванні бронхолегеневої дисплазії у дітей.

Задачу, яку покладено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей, який включає призначення інгальційних глюкокортикостероїдів у період ремісії або загострення з наступною їх відміною одразу при зменшенні респіраторних розладів або при відсутності загострення перебігу на тлі гострого респіраторного захворювання, згідно з винаходом, інгальційні кортикостероїди призначають під контролем рівнів індикаторів запалення та гіперактивності бронхів циклічного 3',5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ) та циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ) у епітеліальних клітинах індукованої мокроті та за тим визначеного співвідношення цГМФ до цАМФ, і, якщо дане співвідношення $\geq 1,2$, призначення інгальційних глюкокортикостероїдів продовжують, а при показнику співвідношення $< 1,2$ терапію інгальційними глюкокортикостероїдами відміняють.

Технічний ефект винаходу, а саме, підвищення об'єктивності в лікуванні бронхолегеневої дисплазії у дітей, обумовлений тим, що продовження терапії інгальційними глюкокортикостероїдами або її відміна контролюється співвідношенням рівнів цГМФ та цАМФ. Циклічний 3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) та циклічний 3',5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ) - універсальні регулятори метаболічних процесів в організмі. Головна роль нуклеотидів - це участь у активному трансмембранному переносі речовин. Рівень циклічних нуклеотидів в мокроті мала та вимірюється пікомолями (pmol/mL). Характерно, що біохімічні ефекти цАМФ протилежні ефектам цГМФ. Підвищення цАМФ сприяє бронхоконстрикції, цГМФ - бронходилатації. Для дітей з бронхолегеневою дисплазією характерно хронічне запалення у респіраторному тракті. Кореляція клінічних ознак запалення та гіперактивності бронхів виявлена при співвідношенні цГМФ та цАМФ рівним або вищим за 1,2 на користь цГМФ.

Теоретичною передумовою способу послугувала та обставина, що патоморфологічною основою бронхолегеневої дисплазії вважається запалення, індуковане вентиляторасоційованим ураженням легень або інфекцією. Поряд з гальмуванням артеріоло- та ангіогенезу, запалення сприяє гіперактивності бронхів та активації сигнальних рецепторів щодо продукції профібротичних цитокінів та біологічно активних речовин [Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. - М.: МДВ, 2010.-151 с].

Спосіб здійснюють наступним чином. Дитині з бронхолегеневою дисплазією інгальційні кортикостероїди призначають під контролем рівнів індикаторів запалення та гіперактивності

бронхів цГМФ та цАМФ у епітеліальних клітинах індукованої мокроти та зтим визначеного співвідношення цГМФ до цАМФ. Якщо дане співвідношення $\geq 1,2$ - призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів продовжують, а при показнику співвідношення $< 1,2$ терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами відмінюють.

5 Кількісні значення діагностичних показників було підтверджено експериментально у 76 дітей з бронхолегеневою дисплазією. Для цього нарівні зі стандартними методами обстеження хворої дитини додатково оцінювали рівні цГМФ та цАМФ у епітеліальних клітинах індукованої мокроти. Виявлено, що у дітей з бронхолегеневою дисплазією клінічні ознаки запалення та гіперактивності бронхів корелювали з підвищенням рівня цГМФ ($r=0,867$). Співвідношення цГМФ та цАМФ рівнялось або було меншим чи більшим за 1,2 ($p=0,003$).

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного використання.

Приклад 1 Хвора К, 11 місяців. Надійшла до центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей зі скаргами на періодичну задишку, тахіпное.

15 З анамнезу життя і захворювання: дитина від 1 вагітності, мати на обліку у жіночій консультації не перебувала. Пологи у терміні гестації 25 тижнів. Маса тіла при народженні 790 гр. Оцінена за шкалою Апгар у 2 і 4 бали. Штучна вентиляція легень 47 діб, киснезалежна 75 діб. З 4 місяців 9 днів знаходиться в Обласному будинку дитини. Не хворіла. Алергічні реакції - відсутні. Не щеплена.

20 Стан дитини середньо тяжкий. Маса 5500, довжина 62см. Задишка у спокої помірна, наростає при неспокої. Сатурація кисню 88 % при занепокоєнні, у стані спокою - 92 %. Втягнення нижніх відділів грудної клітини. Шкіра бліда. Не лихоманить. ЧД 40-48 за хвилину. ЧСС 131 в хвилину. Видимі слизові рожеві. Перкуторно над легеньми коробковий звук, аускультативно дихання жорстке, хрипів немає. Межі відносної серцевої тупості: права - права парастернальна лінія, верхня - 2 міжребер'я, ліва - на 1,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця приглушені. Живіт м'який. Печінка на 1,5 см від краю реберної дуги. Селезінка біля краю реберної дуги. Випорожнення кашкоподібні. Сечовипускання без особливостей.

25 Дитині призначено інгаляційний кортикостероїд будесонід 250 мкг 2 рази на добу на протязі 10 місяців.

30 Кожного місяця визначили рівні цГМФ та цАМФ у епітеліальних клітинах індукованої мокроти та їх співвідношення. Це співвідношення через 10 місяців склало 1,8, що більше за 1,2. Дитині продовжено призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів.

35 Приклад 2. Дитина К., 3 місяці. Спостерігалась у центрі діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії з 1 місяця. Діагноз: бронхолегенева дисплазія, нова форма, легкого ступеня тяжкості. У віці 2 місяці мала загострення захворювання з приводу чого отримувала інгаляційний глюкокортикостероїд будесонід 250 мкг 2 рази на добу протягом 1 місяця. Постійно спостерігалась амбулаторно дільничним педіатром: ознак бронхообструктивного синдрому не виявлено, дитина задовільно додавала у масі, але періодично спостерігалась задишка.

40 При огляді стан дитини задовільний. Задишка при занепокоєнні. Кашлю немає. Маса 4500г, довжина 48 см. Сатурація кисню у спокої 94 %, при занепокоєнні - 92 %. Помірне втягнення нижніх відділів грудної клітки. Шкіра бліда. ЧД 40 за хвилину. ЧСС 138 в хвилину. Видимі слизові рожеві. Перкуторно над легеньми коробковий звук, аускультативно дихання жорстке, хрипів немає. Межі відносної серцевої тупості: права - права парастернальна лінія, верхня - 2 міжребер'я, ліва - на 1,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця приглушені. Живіт м'який. Печінка на 1,5 см від краю реберної дуги. Селезінка біля краю реберної дуги. Випорожнення кашкоподібні. Сечовипускання без особливостей.

45 Ознак бронхообструктивного синдрому не спостерігалось. При огляді не виявлено характерних фізикальних ознак. Поряд з цим, у дитини періодично спостерігалась задишка. Додатково було визначено співвідношення цГМФ та цАМФ у епітеліальних клітинах індукованої мокроти. Співвідношення складало 0,9, що менше за 1,2. Інгаляційна глюкокортикостероїдна терапія була відмінена.

50 При повторному огляді через 3 місяці стан дитини задовільний, синдром бронхообструкції відсутній, загострень захворювання не спостерігалось.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 Спосіб лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей, який включає призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів у період ремісії або загострення з наступною їх відміною одразу при зменшенні респіраторних розладів або при відсутності загострення перебігу на тлі гострого респіраторного захворювання, який **відрізняється** тим, що інгаляційні кортикостероїди призначають під контролем рівнів індикаторів запалення та гіперактивності бронхів циклічного 3',5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ) та циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ) у
- 10 епітеліальних клітинах індукованої мокроти та за тим визначеного співвідношення цГМФ до цАМФ, і, якщо дане співвідношення $\geq 1,2$, призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів продовжують, а при показнику співвідношення $< 1,2$ терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами відмінюють.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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