



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 69367

(13) U

(51) МПК

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 12298**

(22) Дата подання заявки: **20.10.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.04.2012**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.04.2012, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):

**Леженко Геннадій Олександрович (UA),
Борисенко Тетяна Володимирівна (UA),
Каменщик Андрій Володимирович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
(UA),
Леженко Геннадій Олександрович,
пр. Леніна, 182, кв. 2, м. Запоріжжя, 69035
(UA),
Борисенко Тетяна Володимирівна,
вул. Грязнова, 45, кв. 179, м. Запоріжжя,
69002 (UA),
Каменщик Андрій Володимирович,
вул. 40-річчя Рад. України, 72, кв. 20, м.
Запоріжжя, 69035 (UA)**

(54) СПОСІБ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ВРОДЖЕНИХ КАРДИТІВ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

(57) Реферат:

Спосіб специфічної імунотерапії вроджених кардитів цитомегаловірусної етіології у дітей першого року життя включає призначення імуноглобуліну та засобів, які покращують скоротливу функцію міокарда. Призначають антицитомегаловірусний імуноглобулін Цитобіотект внутрішньовенно краплинно.

UA 69367 U

Корисна модель належить до медицини, а саме дитячої кардіології, і може бути використаною у лікуванні вроджених цитомегаловірусних кардитів у дітей першого року життя.

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є однією з найбільш поширених інфекцій. На сучасному етапі відмічається ріст захворюваності на цю інфекцію у всіх країнах світу, що пов'язано як з поліпшенням якості діагностики, так і з істинним ростом захворювання. Актуальність вивчення ЦМВІ обумовлена її значною поширеністю серед новонароджених і дітей раннього віку, смертністю, труднощами інтерпретації її танатогенезу, особливо у випадках генералізації інфекційного процесу. Багатогранність клінічних форм даної інфекції обумовлена здатністю вірусу залучати в патологічний процес різні органи та системи, у тому числі центральної нервової та серцево-судинної систем.

Лікування новонароджених та дітей першого року життя, інфікованих ЦМВ, являє собою складну та остаточно не вирішену проблему. Ефективне лікування ЦМВІ пов'язане з деякими труднощами як в діагностиці, так і в виборі медикаментів. Основною задачею при лікуванні ЦМВІ є припинення продуктивної вірусної реплікації та вірусної екскреції, переведення інфекції в стадію латенції та встановлення контролю імунної системи організму зі зниження активності ЦМВІ. При цьому пригнічення активної ЦМВІ призводить до поступової ліквідації клінічних проявів і в більшості випадків до одужання. В арсеналі лікарів сьогодні є декілька терапевтичних засобів. При цьому рекомендовані до використання противірусні препарати мають обмеження в призначенні дітям внаслідок їх високої токсичності. Останніми роками в терапевтичні схеми лікування ЦМВІ у дітей раннього віку впроваджується гіперімунний ЦМВ імуноглобулін, діючою основою якого є специфічні до ЦМВ антитіла (насамперед IgG). Специфічні анти-ЦМВ імуноглобуліни сприяють нейтралізації вільного та внутрішньоклітинного вірусу, тим самим попереджуючи інфікування інших клітин. Перший специфічний препарат цитомегаловірусного імуноглобуліну з'явився наприкінці 70-х років. Його отримали Zaia та співавт. за методом Кона з донорської плазми з підвищеним рівнем антитіл до ЦМВ. Внутрішньом'язове введення такого гіперімунного цитомегаловірусного препарату пом'якшувало, а в деяких випадках запобігало розвитку ЦМВІ у реципієнтів кісткового мозку. Проте обмеженням імуноглобулінів для внутрішньом'язового введення є неможливість введення великих об'ємів препарату, повільна резорбція антитіл з м'язової тканини та значний місцевий протеоліз імуноглобулінів.

Найбільш близьким за технічною суттю та результатами, що досягаються, є спосіб, запропонований D. Bernstein (Nelson Textbook of Pediatrics, 2007, p. 1970-1971), який полягає у призначенні засобів, що покращують скоротливу функцію міокарда і внутрішньовенному введенні загального імуноглобуліну при лікуванні міокардитів вірусної етіології у дітей.

Спільною суттєвою ознакою найближчого аналога і корисної моделі є: введення, поряд з призначенням засобів, що покращують скоротливу функцію міокарда, імуноглобуліну.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що не враховує особливостей етіології міокардиту і специфічно повністю не блокує цитомегаловірус, що може бути безпосередньою причиною ураження серця у частини хворих на вірусні міокардити дітей.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу специфічної імунотерапії вроджених кардитів цитомегаловірусної етіології у дітей першого року життя шляхом включення антицитомегаловірусного імуноглобуліну Цитобіотект у терапію захворювання, що забезпечить більш повну виживаність при ураженні серця у дітей з цитомегаловірусною інфекцією.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі специфічної імунотерапії вроджених кардитів цитомегаловірусної етіології у дітей першого року життя, який полягає у призначенні засобів, що покращують скоротливу функцію міокарда, та імуноглобуліну, згідно з корисною моделлю, призначається антицитомегаловірусний імуноглобулін Цитобіотект внутрішньовенно краплинно в дозі 2 мл/кг кожні 2 дні протягом 10 днів.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому: вибір даного методу лікування обумовлений тим, що Цитобіотект володіє спроможністю блокувати реплікацію цитомегаловірусу, як одного з етіологічних факторів міокардитів у дітей першого року життя та підвищує специфічний імунітет. Препарат є імунологічно активною білковою фракцією, виділеною із сироватки або плазми крові людини, очищеної та концентрованої методом фракціонування етиловим спиртом. Препарат не має консерванту та антибіотика, у ньому відсутні антитіла до ВІЛ-1, ВІЛ-2, гепатиту С, поверхневого антигену вірусу гепатиту В. Діючою основою препарату є антитіла, специфічні до цитомегаловірусу. Специфічна активність препарату обумовлена вірус-нейтралізуючою дією антитіл. IgG також проявляє імуномодельючий ефект, впливаючи на різні ланцюги імунної системи людини, та підвищує неспецифічну резистентність організму. Препарат проявляє

специфічну антитілозалежну клітинну цитотоксичність по відношенню до вірус-інфікованої клітини.

Вибір такого методу лікування обумовлений тим, що призначення зазначеного препарату сприяє регресу клінічних проявів хвороби, нормалізації лабораторних, еходоплерокардіографічних змін, зниження антигенного навантаження, припинення реплікації вірусу та усуває діастолічну дисфункцію у хворих на цитомегаловірусний міокардит дітей першого року життя.

Введення цього препарату дозволяє застосовувати великі дози препарату і достатньо швидко створювати в крові таку концентрацію антитіл, що відповідає захисній.

Спосіб здійснюють таким чином:

При лікуванні міокардитів у дітей першого року життя з цитомегаловірусною інфекцією до комплексу лікування, що включає засоби, які покращують скоротливу функцію міокарда, вводять препарат Цитобіотект внутрішньовенно краплинно в дозі 2 мл/кг кожні 2 дні протягом 10 днів.

Приклад:

Дитина, Л., у віці 3 місяці, направлена на стаціонарне лікування у відділення дітей раннього віку ОДКЛ м Запоріжжя. Знаходилась на лікуванні з 19.01 по 02.02.2009, № історії хвороби 472. При госпіталізації скарги на гнійне виділення з правого ока та наявність гемангіоми на грудній клітці справа. Дитина від першої вагітності, пологи в 40 тижнів, оцінка по Апгар - 9 балів. Вік матері 21 р., батька - 24 роки. Вагітність перебігала з гестозом II половини. Спадковість не обтяжена. Маса тіла при народженні 3 кг, довжина тіла 50 см. До теперішнього часу дитина знаходиться на грудному вигодовуванні.

Діагноз: Вроджена цитомегаловірусна інфекція з ушкодженням серця (неревматичний кардит), печінки (гепатит), ранній відновлювальний період, ЦНС (лікворно-гіпертензійний синдром, синдром пірамідної недостатності). Вроджений дакриоцистит ОД. Кавернозна гемангіома передньої поверхні грудної клітки справа. Рахіт II, підгострий перебіг, період початкових проявів. Паратрофія.

В загальному аналізі крові анемія легкого ступеня, помірний лейкоцитоз, ШЗЕ 10 мм/год. Аналіз сечі без особливостей.

Цитомегаловірусна інфекція підтверджена наявністю цитомегаловірусних антитіл. ЦМВ IgG 2 МЕ/мл, ЦМВ IgM 1,6 МЕ/мл.

Діагноз: неревматичний кардит виставлений на основі лабораторних даних: креатин-фосфокіназа 47,8 ОД/мл.

На основі інструментальних методів: ЕКГ - вольтаж достатній, ритм синусовий, порушення процесів метаболізму міокарду.

Холтерівський моніторинг серцевої діяльності: ритм синусовий. Вольтаж достатній. Елевація сегмента ST, протягом всього періоду реєстрації 15 суправентрикулярних екстрасистол.

Доплерографічне дослідження серця: концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Зниження скоротливої здатності міокарду ФВ 59 %. Фіброз стулок мітрального клапану. КДО - 17 мл, КСО - 7 мл, УО - 10 мл. Товщина МШП 7мм, ЗСЛШ 8 мл. ММЛШ - 36,68г. ІММЛШ 111 г/см². Виявлена діастолічна дисфункція міокарда лівого шлуночку за рестриктивним типом.

В стаціонарі було проведено наступне лікування:

1. Зондування слізозосових каналів.

2. Кріодеструкція гемангіоми рідким азотом.

3. Цитотект - внутрішньовенно 2 мл/кг (швидкість інфузії 1 мл - хвилину лінеаматом) кожні 2 дні №5 - 9 мл, а також курсами кардіотрофічні препарати. В динаміці перебігу кардиту в віці 6 місяців на наступну госпіталізацію з 14.04 по 28.04.2009 (№ історії хвороби 3305) у дитини рівень цитомегаловірусних антитіл суттєво зменшився, склавши по IgG 1,17 МЕ/мл та по IgM-0.256 МЕ/мл відповідно. Рівень КФК знизився в 1.2 рази, склавши 38,6 ОД/мл.

На ЕКГ у динаміці не було отримано порушень метаболізму міокарду.

При проведенні Доплер ЕХО-КС виявлена гіпертрофія міокарду ЛШ. КДО - 25 мл, КСО - 9 мл, УО - 16 мл. Значно покращилась скоротлива здатність міокарду, ФВ склала 64 %, зменшилася товщина МШП та ЗСЛШ до 6 мм і, як результат, зменшилась маса міокарду лівого шлуночку в 1,2 рази. (ММЛШ - 29,63 г, ІММЛШ 72,96 г/см²). Не було виявлено проявів діастолічної дисфункції міокарда.

Наступний курс лікування включав в себе також групу кардіотрофічних препаратів та Флавозид 0,5мл 2 р в день 1 міс.

ЕКГ - вольтаж достатній, ритм синусовий, порушення метаболізму міокарду.

НСГ - мозкові структури симетричні, розширення передніх рогів бокових шлуночків до 6 мм, мікрокісти судинних сплетінь. В міжпівкульовій щілині рідина до 5 мм. В таламусі включення до 2 мм.

5 Холтер-ЕКГ: Ритм синусовий. Вольтаж достатній. Елевація сегменту ST на протязі всього періоду реєстрації 5 суправентрикулярних екстрасистол.

Доплер-ЕХО-КС:

10 Концентрична гіпертрофія міокарда ЛШ. Зниження скоротливої здатності міокарда. Фіброз стулок мітрального клапану. КДО - 17 мл, КСО - 7 мл, УО - 10 мл. ФВ 59 %. Товщина МШП 7 мм, ЗСЛШ 8 мл. ММЛШ - 36,68г. ІММЛШ 111 г/см². Діастична дисфункція міокарда по рестриктивному типу.

У динаміці дослідження після лікування:

Гіпертрофія міокарду ЛШ. КДО - 25 мл, КСО - 9 мл, УО - 16 мл. ФВ 64 %, Товщина МШП 7 мм, ЗСЛШ 7 мл. ММЛШ - 29,63г. ІММЛШ 72,96 г/см².

Проявів діастолічної дисфункції міокарду не виявлено.

15 Таким чином, після проведення курсу лікування препаратом Цитотект у дитини спостерігалось значне покращання показників гемодинаміки, зникнення діастолічної дисфункції міокарда, зниження рівня кардіоспецифічної креатинфосфокинази та специфічних антицитомегаловірусних антитіл.

20 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25 Спосіб специфічної імунотерапії вроджених кардитів цитомегаловірусної етіології у дітей першого року життя шляхом призначення засобів, які покращують скоротливу функцію міокарда, та імуноглобуліну, який **відрізняється** тим, що призначають антицитомегаловірусний імуноглобулін Цитобіотект внутрішньовенно краплинно в дозі 2 мл/кг кожні 2 дні протягом 10 днів.

Комп'ютерна верстка А. Рябко

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