



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71930** (13) **U**
(51) МПК
A61K 39/02 (2006.01)
A61K 39/145 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 02242	(72) Винахідник(и): Волянський Андрій Юрійович (UA), Романова Олена Анатоліївна (UA), Попов Микола Миколайович (UA), Кучма Ірина Юріївна (UA), Крестецька Світлана Леонідівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.02.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2012, Бюл.№ 14	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І. МЕЧНИКОВА АМН УКРАЇНИ", вул. Пушкінська, 14, м. Харків, 61057, Україна (UA)

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ГРИПУ У ДІТЕЙ, ЩО ЧАСТО ХВОРІЮТЬ

(57) Реферат:

Спосіб підвищення ефективності вакцинації проти грипу у дітей, що часто хворіють, що включає введення протигрипозної вакцини та препарату "Рибомуніл" за рекомендованими виробниками схемами їх застосування. Введення бактеріальної вакцини "Рибомуніл" розпочинають в день проведення планової протигрипозної вакцинації.

U
71930
UA

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до педіатрії, інфекційних хвороб та вакцинології, і може бути використана для підвищення ефективності специфічної імунопрофілактики грипу у дітей, що часто хворіють (ЧХД).

ЧХД є терміном, що використовується при диспансерному нагляді для позначення дитячого контингенту, що страждають на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) частіше, ніж 3 епізоди на рік у віці до 3 років, або частіше, ніж 5 епізодів на рік у віці старше 3 років. Причинами виникнення цього стану вважаються наступні фактори: рання соціалізація дитини, несприятливе епідеміологічне оточення, наявність вторинних імунодефіцитів, алергічних процесів та дисбіозів слизових оболонок носоглотки та кишкового тракту. Діти з первинними імунодефіцитами, незалежно від частоти виникнення ГРЗ, належать до інших диспансерних груп (відповідно до основного захворювання).

При вирішенні питання про вакцинацію ЧХД бажано дотримуватись наступних принципів [1]:

- щеплення проводиться не раніше ніж через 2 тижні після останнього епізоду ГРЗ;
- використовують сполучене введення вакцин, що дозволяє досягти корекції порушень графіку вакцинації, зумовлене частотою виникнення ГРЗ;
- при проведенні імунізації проводять заходи профілактики інтеркурентних інфекцій;
- крім планових щеплень таким дітям слід рекомендувати імунізацію проти грипу, гепатиту А, гемофільної та пневмококової інфекції.

Відомо, що ефективність вакцинації залежить як від імунобіологічних властивостей вакцинних препаратів, так і від імунореактивності організму. Діти, що належать до контингенту ЧХД, досить часто мають ускладнений перебіг поствакцинального періоду, а якість сформованого імунізації специфічного імунітету, у багатьох випадках, ставить під сумнів доцільність проведення цього заходу. Крім того, виникнення гострої інфекції протягом перших тижнів після імунізації (вірогідність якого значно вища в даному контингенті) може бути причиною затримки, або відміни формування адекватної імунної відповіді на вакцинацію.

Стандартна схема імунопрофілактики грипу у дітей [2] передбачає парентеральне введення інактивованої грипоної вакцини не пізніше, ніж за один місяць до прогнозованого підйому захворюваності на грип за наступною схемою: раніше не щепленим проти грипу дітям у віці від 6 до 35 місяців у дозі - 0,25 мл двократно з інтервалом в 1 місяць, раніше щепленим проти грипу дітям у віці від 3 до 8 років - у дозі 0,5 мл двократно з інтервалом в 1 місяць, раніше щепленим проти грипу дітям у віці від 6 місяців до 35 місяців - у дозі 0,25мл одноразово, раніше щепленим проти грипу дітям у віці від 3 до 8 років, а також дітям 9 років і старшим, незалежно від щеплювального анамнезу - у дозі 0,25 мл одноразово.

Відомі способи медикаментозної підтримки вакцинації, розкриті в [3], зокрема спосіб попередження інтеркурентних захворювань в поствакцинальному періоді у дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями, що передбачає проведення вакцинації проти гепатиту В, кору та епідемічного паротиту на тлі застосування препарату "Віферон". Ознаками, спільними з ознаками рішення, що заявляється, є проведення вакцинації на тлі проведення імунокорегуючих заходів.

Побічні ефекти рекомбінантних інтерферонів, в тому числі α -2b інтерферону, загальновідомі (лихоманка, головний біль, міалгія, артралгія тощо). Вказані симптоми варіюють за ступенем вираженості та зустрічаються у більш ніж 50 % пацієнтів. При цьому відсутність будь-яких побічних ефектів препарату "Віферон", у сукупності з інформацією про низьку здатність рекомбінантних інтерферонів проникати крізь слизові оболонки, викликає певні сумніви щодо можливості реалізації заявлених виробником імуноотропних ефектів α -2b інтерферону при застосуванні даної лікарської форми. Крім того, статистичних даних, що підтверджують зростання ефективності вакцинації при застосуванні цього способу, не наводиться.

Найближчим аналогом рішення, що заявляється, є спосіб, розкритий в [4], що передбачає введення за 1-3 місяці (не пізніше ніж за 1 місяць) до планової вакцинації проти грипу вакцини бактерійного походження. Зокрема пропонується використання препаратів "Рибомуніл" та ИПС-19, за рекомендованими виробниками схемами їх застосування.

Суттєвими ознаками, спільними з ознаками рішення, що заявляється, є проведення специфічної імунопрофілактики грипу (за загально прийнятою схемою) на тлі вакцинації бактеріальною вакциною рибомуніл, що проводиться за схемою, рекомендованою виробником.

Отриманню бажаного технічного результату заважає розділення вакцинації на 2 етапи, що робить загальну схему громіздкою та ускладнює її здійснення, що, в силу наведених вище об'єктивних причин, є принциповим моментом в контингенті ЧДХ та суттєво обмежує сферу застосування способу. Заявлений діапазон терміну проведення (за 1-3 місяці до вакцинації проти грипу, що, в свою чергу, проводиться не пізніше, ніж за 1 місяць до прогнозованого підйому захворюваності на грип) створює певну невизначеність щодо оптимальних параметрів

режиму вакцинації. Крім того, наведені в прикладах клінічні випадки, що ілюструють факт можливості проведення ефективної вакцинації не підтверджено статистично значимими даними.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити спосіб підвищення ефективності вакцинації проти грипу у дітей, що часто хворіють, в якому за рахунок оптимізації схеми застосування засобу фармакологічної підтримки вакцинації, забезпечити умови для формування якісного поствакцинального імунітету.

Поставлена задача вирішується шляхом проведення вакцинації на тлі прийому препарату рибомуніл, при цьому курсове застосування бактеріальної вакцини рибомуніл розпочинається в день планової вакцинації за схемою, рекомендованою виробником: по 1 дозі внутрішньо щоденно, починаючи з дня планової вакцинації, протягом 4 днів з інтервалом у 3 дні протягом перших 3 тижнів прийому та по 1 дозі внутрішньо щоденно протягом перших 4 дні місяця.

Одночасно з початком курсового застосування бактеріальної вакцини рибомуніл - у той же день дитині вводять парентерально (підшкірно або внутрішньом'язово) інактивовану грипозну вакцину за наступною схемою: дітям у віці від 6 місяців до 35 місяців - у дозі 0,25 мл двократно з інтервалом в 1 місяць, раніше не щепленим від грипу дітям у віці від 3 до 8 років - у дозі 0,5 мл двократно з інтервалом в 1 місяць, раніше щепленим проти грипу дітям у віці від 6 місяців до 35 місяців - у дозі 0,25 мл одноразово, раніше щепленим проти грипу дітям у віці від 3 до 8 років, а також дітям 9 років та старшим, незалежно від щеплювального анамнезу - у дозі 0,25 мл одноразово. Всі вакцини вводять у відповідності до офіціальних рекомендацій за віковим режимом дозування.

Стосовно причинно-наслідкового зв'язку між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі та отриманим технічним результатом, можна припустити, що він зумовлений не стільки ефектом від профілактики інфекцій в індуктивній фазі імуногенезу (оскільки останній при використанні рибомунілу досягається протягом 1-3 місяців після початку його застосування), скільки ад'ювантним ефектом, що забезпечує вибраний режим введення.

Нижче наведено результати оцінки ефективності імунізації проти грипу за способом, що заявляється, а також продемонстрована можливість застосування цього способу для підвищення ефективності щеплення проти кору, що свідчить про вірогідну ефективність запропонованої схеми при вакцинації іншими противірусними вакцинами та підтверджує припущення про наявність ад'ювантного ефекту у рибосомальних фракціях бактерійних патогенів при одночасному застосуванні з противірусними вакцинами.

Застосування вакцини "Інфлювак" на фоні прийому препарату "Рибомуніл" (2-а група) забезпечило наявність захисних титрів протигрипозних АТ (А(Н1N1)) у 87 % ЧХД (у т.ч. 16 % з мінімальним рівнем, 51 % - з середніми значеннями (1:80-1:160), решта - у високих (табл. 1), що суттєво перевершувало показники ефективності вакцинації ЧХД за загальною прийнятою схемою.

У дітей 1-ої групи через 1 місяць після імунізації захисного титру АТ не спостерігалось у 47 % пацієнтів. При цьому у 36 % вакцинованих АТ у сироватці крові виявлялися у мініальному захисному титрі. Через 6 місяців після вакцинації відсоток ЧХД 1-ої групи, що не мали захисних титрів АТ, зріс до 74 %, а через 1 рік - до 98 %.

Таблиця 1

Титр протигрипозних АТ (А(Н1N1)) у дітей, що часто хворіють, щеплених вакциною Інфлювак

Термін після імунізації		Групи	Число дітей, %							
			Титр антитіл (МО/мл)							
			1:10 і менше	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1	n=100	1	20	27	36	12	5	0	0	0
міс.	n=100	2	4	9	16	21	30	13	7	0
6	n=100	1	30	44	18	5	3	0	0	0
міс.	n=100	2	12	19	42	21	5	1	0	0
1	n=100	1	43	55	2	0	0	0	0	0
рік	n=100	2	30	34	22	4	0	0	0	0

Примітки:

1 група – ЧХД, вакциновані препаратом "Інфлювак"

2 група - ЧХД, вакциновані препаратами "Інфлювак" та "Рибомуніл".

У дітей 2-ої групи через 6 місяців після вакцинації захисний титр АТ мали 69 % пацієнтів, серед яких у 27 % на рівні 1:80-1:160. Через 1 рік захисний титр АТ зберігався у 19 % пацієнтів.

Наведені дані спостереження за станом специфічного протигрипозного імунітету протягом року після вакцинації в контингенті ЧХД свідчать про можливість досягнення бажаного технічного результату при застосуванні способу, що заявляється.

Крім того, проведені дослідження можливості підвищення ефективності вакцинації протикоровою вакциною також свідчать про наявність позитивного впливу запропонованої схеми в контингенті ЧДХ. В групі пацієнтів, вакцинованих на тлі прийому рибомунілу, у порівнянні з групою ЧДХ, вакцинованих за стандартною схемою, через 6 років після імунізації спостерігалось скорочення числа серонегативних пацієнтів на 35 % (табл. 2).

Таблиця 2

Титри протикорових антитіл у ЧХД, щеплених у 6-річному віці
у відповідності з календарем щеплень

Термін після імунізації		Групи	Число дітей, %							
			Титр антитіл (МО/мл)							
			<0,20	0,21-0,30	0,31-0,40	0,41-0,50	0,51-0,60	0,61-0,80	>0,81	
1 рік	n=40	1	12,5	30,0	32,5	15,0	10,0	0	0	
	n=40	2	5,0	5,0	7,5	30,0	20,0	22,5	15	
3 роки	n=40	1	35,0	32,5	17,5	10,0	5,0	0	0	
	n=40	2	5,0	15,0	22,5	27,5	15,0	10,0	5	
6 років	n=40	1	50,0	30,0	12,5	7,5	0	0	0	
	n=40	2	15,0	22,5	30,0	20,0	7,5	5,0	0	

Примітки:

1 група - ЧХД, вакциновані протикоровою вакциною

2 група - ЧХД, вакциновані протикоровою вакциною на тлі прийому "Рибомунілу".

Джерела інформації:

1. Харит С.М. Опыт вакцинации часто болеющих детей. [Текст] /С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.А. Лакоткина // [Електронний ресурс]. - режим доступу: http://www.epidemiolog.ru/vac_prof/detail.php?ID=1522.

2. Gruber W. Children as a target for immunization. In: K.Nicholson, R.Webster, A.Hay (ed.). Textbook of influenza. Blackwell Sci.-1998. - P. 435-444.

3. Соловьева И.Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита В, кори, эпидемического паротита у детей с измененным преморбидным фоном: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.36 / Соловьёва Ирина Леонидовна. - М., 2006.-250 с.

4. Пат. 2223783 (RU) С1, МПК7 А61К 39/02, А61К 39/145, А61Р 31/12 СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ/ Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Суздаленков А.В.; Российская медицинская академия последилового образования. - З. № 2002117933/14, заявл. 05.07.2002, опубл.20.02.2004.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб підвищення ефективності вакцинації проти грипу у дітей, що часто хворіють, що передбачає введення протигрипозної вакцини та препарату "Рибомуніл" за рекомендованими виробниками схемами їх застосування, який **відрізняється** тим, що введення бактеріальної вакцини "Рибомуніл" розпочинають в день проведення планової протигрипозної вакцинації.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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