



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114941** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 35/741 (2015.01)
A61P 17/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 10439	(72) Винахідник(и): Федорців Ольга Євгенівна (UA), Мочульська Оксана Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.10.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.03.2017	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ", вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.03.2017, Бюл.№ 6	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей включає застосування алерген-специфічної імунотерапії за стандартною схемою парентеральним шляхом. Додатково призначають пролонгований курс мультипробіотика "Ацидолак" у вигляді порошку для орального розчину дітям від 4 до 12 років по 1 саше (3 грами порошку) під час їди два рази на день, дітям від 13 до 18 років по 2 саше (6 грам порошку) під час їди два рази на день протягом двох місяців.

UA 114941 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема педіатрії, дерматології, алергології, імунології і може бути використана для лікування atopічного дерматиту у дітей.

Атопічний дерматит (АД) належить до захворювань, які зумовлені алергенспецифічною IgE відповіддю, що призводить до розвитку специфічного запалення. Ініціювальний механізм хронічного запалення - імунний дисбаланс Т-хелперів-1 (Th1) та Т-хелперів-2 (Th2) з порушенням у системі цитокінів. Виявлений дисбаланс між субкласами Т-хелперів (Th) і Т-супресорів (Ts), встановлення його ролі в розвитку уражень шкіри при АД змінили уявлення про діагностичне значення підвищення числа Т-хелперів та імунорегуляторного індексу (Т-хелпери/Т-супресори). Таким чином, пошук методів терапії, направлених на корекцію імунологічних порушень, залишається актуальним при даній патології [2].

Відомі способи лікування алергічних захворювань алерген-специфічною імунотерапією (АСІТ). Згідно з офіційним документом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), АСІТ є єдиним методом лікування, що може вплинути на перебіг алергічного захворювання і попередити алергічний марш. На сьогоднішній день АСІТ є єдиним патогенетично-обґрунтованим методом лікування IgE-залежних алергічних захворювань, який здатний змінити імунологічну реактивність організму. Всесвітня організація з алергії (WAO), Європейська академія алергії та клінічної імунології (EAACI), Робоча група Американської академії алергії, астми та імунології (AAAAI), Американська колегія алергії, астми та імунології (ACAAI), Об'єднана рада алергії, астми та імунології - постійно переглядають і розробляють положення клінічних рекомендацій для використання АСІТ з урахуванням сучасного рівня доказової медицини. У нашій країні для проведення АСІТ оптимальним вважається віковий інтервал від 5 до 50 років, хоча WAO, робоча група AAAAI, ACAAI, Об'єднана рада алергії, астми та імунології підтримують постулат про можливість проведення АСІТ у дітей більш раннього віку (з 2-3 років). При цьому бажано, щоб кількість причинно-значущих алергенів при проведенні АСІТ не перевищувала 3-4 [1, 3].

Найближчим аналогом, який вибраний як прототип, є спосіб лікування АД у дітей за допомогою АСІТ. АСІТ діє практично на всі патогенетично-значущі ланки алергічного процесу, клітинний і медіаторний компоненти алергічного запалення, тобто сповільнює як ранню, так і пізню фазу алергічної реакції негайного типу [3].

Даний спосіб лікування АД є достатньо ефективним. Так, перевагами АСІТ над фармакотерапією є: збереження тривалої ремісії після завершення успішних курсів; попередження розширення спектра алергенів, до яких формується підвищена чутливість; попередження переходу більш легких клінічних проявів алергії в тяжкі; зменшення потреби в протиалергічних препаратах, терапевтичний ефект зберігається декілька років після завершення курсу. Крім того, АСІТ добре поєднується із базисною та симптоматичною терапією [1, 2, 3].

Недоліком даного способу є недиференційований підхід, мало даних про практичне застосування при АД у дітей, недостатнє вивчення імунних механізмів, що лежать в основі індукції імунологічної толерантності, які ще до кінця не з'ясовані і потребують детального вивчення. Необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти біологічні механізми та визначити критерії для відбору пацієнтів, з'ясувати, який із методів і протоколів лікування кращий і якому слідувати з метою зменшення ризику несприятливих подій під час терапії і збільшення відсотку успіху.

Також близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування АД у дітей шляхом застосування пробіотиків у складі комплексної терапії. Важливе патогенетичне значення в розвитку АД у дітей належить порушенню мікробіоценозу кишечника. Вважається, що нормальна мікрофлора кишечника із біфідо- та лактобактерій сприяє дозріванню імунної системи дитини. Ряд дослідників беззаперечно довели існування зв'язку між складом мікрофлори кишківника і ступенем зрілості механізмів імунної відповіді. Відомо, що його склад контролюється імунною системою слизової оболонки кишечника, а продукти життєдіяльності нормальної мікрофлори, в свою чергу, регулюють як гуморальні, так і клітинні компоненти імунітету. Принципово новим підходом до вирішення проблеми та профілактики алергії є використання пробіотиків для модулювання імунного ефекту, обумовленого впливом кишкової флори. Реалізація імуномодулюючого ефекту кишкової мікрофлори обумовлена, насамперед, впливом на диференціювання Т-лімфоцитів хелперів (Th) в пейєрових пляшках, що впливає на розвиток імунітету з кращою збалансованістю між Th1 і Th2 імунними відповідями [1].

В основу корисної моделі поставлено задача підвищення ступеня ефективності, удосконалення способу лікування АД у дітей та покращення віддалених результатів.

Поставлена задача вирішується тим, що на фоні базисної терапії дітям з АД проводиться курс АСІТ за стандартною схемою парентеральним шляхом, а також додатково одночасно

призначають пролонгований курс мультипробіотика "Ацидолак" у вигляді порошку для орального розчину дітям від 4 до 12 років по 1 саше (3 грами порошку) під час їди два рази на день, дітям від 13 до 18 років по 2 саше (6 грам порошку) під час їди два рази на день протягом двох місяців.

5 Спосіб здійснюється наступним чином. Під наглядом знаходилось 108 дітей з АД віком від 4 до 18 років, з них 63 хлопчиків і 45 дівчаток. Усіх обстежуваних дітей з АД було поділено на дві групи по 54 дитини. Групи обстежених із АД були стандартизовані по базовій терапії згідно з протоколом МОЗ України від 27.12.2005 р № 767. Першу групу склали діти з АД, яким проводилась комплексна терапія із застосуванням алерген-специфічної імунотерапії та пролонгованого курсу пробіотиками. АСІТ проводилась за стандартною схемою згідно з протоколами [3], а також призначався пробіотик "Ацидолак" із багатштамової симбіотичної культури пробіотичних бактерій в складі *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, у вигляді порошку для орального розчину дітям від 4 до 12 років по 1 саше (3 грами порошку) під час їди два рази на день, дітям від 13 до 18 років по 2 саше (6 грам порошку) під час їди два рази на день пролонгованим курсом тривалістю два місяці. Другу групу склали діти з АД, яким проводилась традиційна базисна терапія та АСІТ.

Результати спостереження за клінічною ефективністю застосування специфічної імунотерапії з пролонгованим курсом пробіотиків в процесі лікування АД у дітей показали хороші результати. В першу чергу це відображалось на динаміці клінічної симптоматики захворювання і помітному зниженні індексу SCORAD (Таблиця 1).

Таблиця 1

Динаміка індексу SCORAD у дітей із АД під впливом лікування ($M \pm m$)

Група	SCORAD, бали		
	До лікування	Через один місяць	Через один рік
Заявлений спосіб лікування (n=54)	35,40 \pm 2,93	13,06 \pm 1,37*	8,77 \pm 0,95*
Базисна терапія і АСІТ (n=54)	34,94 \pm 3,11	20,39 \pm 2,17*	25,25 \pm 2,34*

Примітка. *р - вірогідність різниці показників в залежності від застосованого лікування, $p < 0,05$

Відмічалось також значне покращення показників перебігу АД під впливом запропонованого лікування порівняно із традиційною терапією (Таблиця 2).

Таблиця 2

Особливості перебігу АД в залежності від застосованого лікування ($M \pm m$)

Група		Перебіг АД		
		Середня частота загострень/рік	Середня тривалість загострень, дні	Середня тривалість ремісії, місяці
1 група	Заявлений спосіб (n=54) до лікування	2,72 \pm 0,11	26,19 \pm 0,71	4,81 \pm 0,12
	Заявлений спосіб (n=54) після лікування	1,98 \pm 0,09*	16,28 \pm 0,68*	5,56 \pm 0,09*
2 група	Базисна терапія і АСІТ (n=54) до лікування	2,72 \pm 0,11	26,19 \pm 0,74	4,81 \pm 0,12
	Базисна терапія і АСІТ (n=54) після лікування	2,43 \pm 0,09*	21,59 \pm 0,75*	4,94 \pm 0,11*

Примітка. *р - вірогідність різниці показників в залежності від застосованого лікування, $p < 0,05$

Помітно зменшувалась середня частота загострень на рік, середня тривалість загострень і збільшувалась тривалість періоду клінічної ремісії захворювання. Істотні зміни відмічались за даними результатів імунологічних обстежень під впливом запропонованого лікування (Таблиця 3).

Таблиця 3

Динаміка імунних показників у дітей і АД в залежності від застосованого лікування (М±m)

Показник	Група					
	Заявлений	Спосіб лікування (n54)		Базисна терапія і АСІТ (n=54)		
	До лікування	Через один місяць	Через один рік	До лікування	Через один місяць	Через один рік
CD ₃ , %	71,21±0,13	72,06±0,17*	72,62±0,17*	71,13±0,13	70,87±0,09*	71,06±0,09*
CD ₄ , %	50,28±0,41	46,35±0,28*	45,90±0,28*	50,17±0,40	48,61±0,36*	48,44±0,36*
CD ₈ , %	20,93±0,34	25,71±0,38*	26,39±0,38*	20,96±0,34	22,26±0,34*	22,44±0,37*
CD ₁₆ , %	15,82±0,18	13,71±0,16*	13,28±0,16*	15,88±0,21	15,14±0,22*	14,98±0,22*
CD ₁₉ , %	16,33±0,27	13,17±0,32*	12,59±0,32*	16,38±0,23	15,69±0,24*	15,54±0,24*
IgA, г/л	1,30±0,05	1,93±0,07*	2,20±0,07*	1,30±0,05	1,71±0,18*	1,63±0,05*
IgE, МО/мл	407,19±23,13	161,56±9,99*	121,54±7,45*	415,98±22,15	273,06±16,75*	227,63±15,65*
IgG, г/л	11,08±0,14	13,11±0,22*	14,34±0,20*	11,00±0,17	9,14±0,18*	8,93±0,18*
IL-2, нг/л	3,29±0,07	6,11±0,08*	6,58±0,08*	3,29±0,08	4,51±0,09*	4,65±0,09*
IL-4, нг/л	1,76±0,10	1,04±0,05*	0,82±0,04*	1,81±0,11	1,52±0,08*	1,41±0,08*
IL-6, нг/л	7,24±0,51	3,34±0,16*	2,98±0,16*	7,38±0,49	5,06±0,24*	4,90±0,24*
IL-10, нг/л	9,10±0,51	12,54±0,57*	11,86±0,67*	9,08±0,38	7,16±0,27*	6,81±0,27*
INF-γ, мкг/л	5,13±0,20	7,16±0,19*	7,60±0,20*	4,97±0,21	5,90±0,19*	6,13±0,18*

Примітка, р - вірогідність різниці показників в залежності від застосованого лікування, р<0,05

Під впливом комплексного лікування за даними імунологічних обстежень відмічалася тенденція до підвищення абсолютної і відносної кількості загальних Т-лімфоцитів (CD₃), збільшення вмісту СО₃-клітин за рахунок Т-лімфоцитів супресорів (CD₈), зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів хелперів (CD₄), тому істотно знижувався імунорегуляторний індекс CD⁺CD₄, відмічалось помітне зменшення кількості В-лімфоцитів (CD₁₉), Т-лімфоцитів натуральних кілерів (CD₁₆), а також концентрації сироваткових IgE, гістаміну сироватки, збільшувався рівень сироваткових IgA, IgG, що взаємопов'язано із ступенем важкості клінічного перебігу АД за шкалою SCORAD. При дослідженні рівнів цитокінів під впливом запропонованої терапії було виявлено зростання IL-2, IL-10, зниження IL-4, IL-6.

Запропонованим способом проліковано 54 дітей з АД віком від 4 до 18 років, з них 29 хлопчиків і 25 дівчаток. Середній вік пролікованих становив (9,68±0,51). Всі діти добре перенесли лікування, відмічалась швидка позитивна динаміка з боку основних клінічних проявів та лабораторних показників. Ефективність і практичну значущість способу ілюструє вищенаведений приклад його клінічного використання.

При дослідженні та порівнянні запропонованого методу лікування з традиційною базисною терапією і АСІТ, очевидний кращий клінічний результат. Таким чином, АСІТ в поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією дає змогу покращити лікування АД у дітей, проявляючи імуномодулюючий вплив на клітинну і гуморальну ланки імунітету, цитокіновий статус, індукує імунологічну толерантність, що супроводжується швидкою і позитивною динамікою клінічної симптоматики, зменшенням частоти і тривалості загострень, збільшенням тривалості клінічної ремісії. Виходячи з позитивних результатів практичного застосування запропонованого способу, доцільно запровадити його використання в практичній діяльності лікувальних закладів.

Джерела інформації:

1. Адаптована клінічна настанова, основана на доказах: "Атопічний дерматит" / Державний експертний центр МОЗ України. - Київ, 2016. - С 112.

2. Педіатрія: національний підручник / [О. Є. Абатуров, Ю. Г. Антипкін, Г. В. Бекетова, С. О. Крамарев, Майданник В. Г. та ін.] // Під редакцією В. В. Бережного - Київ: Міністерство охорони здоров'я України, асоціація педіатрів України. - 2013. - Том 1. - С. 498-519.

3. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань: методичні рекомендації / [Б. М. Пухлик, Є. М. Дитятковская, Л. І. Романюк та ін.] // Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. - Київ; 2005. - С. 35.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей, що включає застосування алерген-специфічної імунотерапії за стандартною схемою парентеральним шляхом, який **відрізняється** тим, що додатково призначають пролонгований курс мультипробіотика "Ацидолак" у вигляді порошку для орального розчину дітям від 4 до 12 років по 1 саше (3 грами порошку) під час їди два рази на день, дітям від 13 до 18 років по 2 саше (6 грам порошку) під час їди два рази на день протягом двох місяців.
- 10

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601