



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103896** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 38/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 04905	(72) Винахідник(и): Виговська Оксана Валентинівна (UA), Крамарьов Сергій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.05.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.01.2016	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2016, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування вітряної віспи у дітей, що передбачає призначення симптоматичної терапії. На фоні базисної терапії додатково при всіх формах захворювання призначають рекомбінантний ІФН-альфа-2b (лаферобіон) у вигляді ректальних супозиторіїв.

UA 103896 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використана для корекції порушень інтерферонового статусу та з боку основних протизапальних та прозапальних інтерлейкінів, які розвиваються при вітряній віспі у дітей.

За даними сучасних епідеміологічних досліджень, вітряна віспа щорічно вражає мільйони людей у світі. В США на вітряну віспу, до початку імунопрофілактики, кожного року хворіло біля 4 млн. осіб [1]. Найчастіше захворювання протікає доброякісно, але в 1 на 50 випадків спостерігаються ускладнення, серед яких найбільш тяжкими є пневмонія та енцефаліт [2]. Частота енцефаліту, який переважно проявляється церебральною атаксією, становить близько на 4000 випадків вітряної віспи. Пневмонія може бути як первинної вірусної, так і бактеріальної природи, і у дітей, за даними CDC (США) спостерігається рідко. Ризик розвитку ускладнень серед дітей за даними багатьох дослідників становить 2-4 на 10 тис. хворих або 20-40 на 1 тис. госпіталізованих. Летальність при вітряній віспі серед дітей віком 1-14 років у світі становить близько 2 на 100 тис. випадків. Летальні наслідки при вітряній віспі за даними літератури, в основному, мали місце у пацієнтів із несприятливим преморбідним фоном - тяжке ураження ЦНС, онкогематологічні захворювання імунодефіцитні стани та ін. [3].

В Україні щорічно хворіє на вітряну віспу близько 120-150 тис. дітей і в останнє десятиліття відзначається підвищення захворюваності на вітряну віспу. Середній показник захворюваності на 100 тис. населення у великих містах України становить від 500 до 1100, у сільській місцевості захворюваність в 3-4 рази нижче [4, 5].

Вітряна віспа належить до числа найбільш поширених захворювань дитячого віку. Частота захворювання в структурі загальної інфекційної захворюваності за останні 5 років за даними різних авторів складає 1,5-3 %, із них 95 % припадає на долю дітей [6]. Економічний збиток, нанесений цією інфекцією, складає близько 1 млрд. грн. на рік, що перевищує витрати, пов'язані з грипом та гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ) [6].

За даними академіка Лобзина Ю.В. (2009-2011 рр.) у структурі захворюваності на вітряну віспу відзначається перевага серед хворілих дітей від 3 до 6 років (54-58 %), на долю дітей від 7 до 14 років припадає 20-24 %, від 1 до 2 років - 9-12 %, від 15 до 18 років - 3-5 % [7].

Вітряній віспі був притаманний, в більшості, легкий клінічний перебіг, але особливістю захворювання в сучасних умовах є його реструктуризація в бік тяжких та ускладнених форм. Ризик ускладненого перебігу і тяжких форм хвороби різко зростає у дітей із Т-клітинним імунодефіцитом; у дітей перших місяців життя, особливо якщо вони не отримали материнського імунітету; у дітей старшого шкільного віку. Частіше всього ускладнення вітряної віспи виникають у дітей з порушеннями імунної системи. Для цих дітей вітряна віспа особливо небезпечна, рівень ускладнень серед них досягає 30-50 % [2, 5, 8]. Зареєстровані летальні випадки, коли причиною смерті була генералізована форма вітряної віспи і бактеріальне ускладнення. На розвиток ускладнень впливає також несприятливий преморбідний фон дитини. Небезпечна вітряна віспа і для дітей перших місяців життя та дорослих [9]. З кожним роком відмічається погіршення здоров'я дітей, збільшується кількість імунокомпромісних осіб та відбувається "подорослішення" цієї інфекції, що підвищує ризик появи тяжких форм та розвиток цілого ряду ускладнень, в першу чергу, обумовлених безпосереднім впливом вірусу і приєднанням вторинної бактеріальної інфекції.

При вітряній віспі можливе формування імунопатологічного процесу з розвитком агресії прозапальних цитокінів, інтерферонів, що обумовлюють тяжкість захворювання і ускладнений його перебіг [10, 11]. Цитокіни впливають на розвиток і стан активації імунних клітин. Вони синтезуються в результаті активації гена (наприклад, після проходження сигналу через Т-клітинний рецептор), діють на спеціальні рецептори і запускають таким чином свої сигнальні каскади [12]. Час напіврозпаду цитокінів в кровотоці вимірюється хвилинами, і секреція їх теж є короткостроковим процесом, тобто вони діють локально і короткий час. Багаторічними дослідженнями доведено, що цитокіни, які продукуються макрофагами та CD4+ клітинами, відіграють вирішальну роль у регуляції ефекторних функцій імунокомпетентних клітин на антигенний подразник, зокрема при розвитку вірусної інфекції. Клітинну ланку імунної відповіді зумовлено, по перше, ефекторним цитотоксичним механізмом, що призводить до загибелі заражених вірусом клітин, в тому числі й клітин самої імунної системи; по друге, генерація Т-хелперів першого типу (Th1) індукуює продукцію прозапальних цитокінів, які стимулюють гострофазові реакції, як на рівні всього організму, так і місцевого вогнища запалення. Навпаки, перемикання імунної відповіді організму на гуморальний шлях через експансію Т-хелперів другого типу (Th2) поєднується з протизапальним ефектом, завдяки імуносупресивній дії продукованих Th2 цитокінів - інтерлейкінів (IL) [12, 13]. Такий механізм контролю імунного запалення дуже важливий при високому вірусному навантаженні, коли виникає ризик розвитку тяжкої форми захворювання та ускладнень. У цих випадках істотне значення мають порушення

з боку клітинної та гуморальної ланки імунної відповіді, рівню продукції інтерферонів та інтерлейкінів, які вимагають певної медикаментозної корекції.

Відомий спосіб лікування вітряної віспи, який вибраний нами як прототип, передбачає застосування анаферону дитячого, який належить до гомеопатичних лікарських засобів [14].

Анаферон створений на основі гомеопатичної методики потенціювання, яка дозволяє посилити фармакологічну активність надмалих доз лікарських речовин [15]. У результаті досліджень було виявлено, що потенційовані антитіла до гамма-інтерферону мають виражену імуномодуючу й протівірусну дію і не мають побічних ефектів. Головним механізмом його дії є корекція функції природних антитіл до гамма-інтерферону, відновлення його активності та вплив на імунні реакції: активація реакцій неспецифічного та специфічного імунітету, включаючи протівірусний ефект. Анаферон дитячий призначався в перший день захворювання по 1 таблетці кожні 30 хвилин протягом перших 2 годин, у подальшому по 1 таблетці 3 рази у цей же день. Протягом наступних 5-7 діб - по 1 таблетці 3 рази на добу. Препарат потрібно тримати у роті до повного розчинення, при призначенні дітям молодшого віку рекомендується розчинити таблетку у невеликій кількості кип'яченої води кімнатної температури. Курс лікування вітряної віспи складав 5-7 діб. Ефективність терапії вітряної віспи проведена в двох групах хворих. Пацієнти першої групи (30 дітей) отримували анаферон дитячий по схемі, представленій вище, в поєднанні із симптоматичною терапією, хворі другої групи (30 дітей) - отримували плацебо препарат по схемі прийому анаферону в комбінації із симптоматичною терапією. У пацієнтів першої групи в динаміці реєструвалося достовірне зменшення тривалості вітряної віспи та таких клінічних симптомів, як лихоманка та екзантема.

Проте цей спосіб має суттєві недоліки:

- не досліджувався вплив препарату на імунологічні показники та систему інтерферонів (ІФН) та інтерлейкінів (ІЛ);
- протівірусна дія препарату досліджувалася лише, з урахуванням клінічних параметрів, без лабораторного підтвердження;
- препарат перші 2 години потрібно приймати кожні 30 хвилин, що не є зручно;
- препарат приймається сублінгвально й потрібно, щоб він повністю розчинявся у ротовій порожнині, це є незручним в застосуванні, особливо, у дітей раннього віку.

Задача корисної моделі, що заявляється, створення такого способу лікування, який би дозволив скоригувати порушенні показники інтерферонів та основних інтерлейкінів, як імунологічних критеріїв повністю, скоротити термін лікування, попереджував виникнення ускладненого та тяжкого перебігу захворювання, досягнути тривалого та стійкого зниження вірусної активності.

Технічним результатом є покращення ефективності лікування та зменшення ризику виникнення ускладнень шляхом корекції імунологічних порушень і використання препарату рекомбінантного інтерферону-альфа-2 β в поєднанні із симптоматичною терапією.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування вітряної віспи у дітей, який передбачає призначення симптоматичної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2 β (лаферобіон) із розрахунку 1 млн. МО/м² площі тіла у вигляді ректальних супозиторіїв у добовій дозі

- у дітей до 1 року - 150 тис. МО; від 1 до 7 років - 500 тис. МО;
- у дітей від 7 до 15 років - 1 млн. МО; старше 15 років - 3 млн. МО 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Препарат призначався з першого дня госпіталізації в стаціонар протягом 7

днів без призначення інших протівірусних препаратів.

Схематично дію інтерферонів можна представити наступним чином: вони індукують синтез протеїнази, яка фосфорилує один із ініціюючих факторів трансляції, в результаті не утворюється ініціюючий комплекс для початку процесу трансляції. Вибіркове пригнічення трансляції вірусних матриць обумовлено або більшою чутливістю вірусної системи трансляції до фосфорилування ініціюючого фактора, або специфічним виключенням трансляції зараженої клітини. Одночасно активується специфічна внутрішньоклітинна рибонуклеаза, яка приводить до швидкої деградації матричних РНК вірусу. З цих позицій легко пояснити протівірусний та антипроліферативний ефекти інтерферонів: інгібіція процесів транскрипції і трансляції обумовлює припинення реплікації вірусів (протівірусний ефект); одночасно реєструється пригнічення розмноження клітин (антипроліферативний ефект). Інтерферони діють не лише безпосередньо на систему репродукції вірусів, а також є важливими медіаторами імунітету.

Під дією інтерферонів виникає індукція антигенів поверхні клітин, що призводить до змін у топографії клітинної мембрани. Це перешкоджає фіксації вірусу і його пенетрації всередину клітини. Нуклеїнова кислота вірусу пригнічується в клітинах, що оброблені інтерфероном. Встановлена інгібуюча активність інтерферонів до реплікації вірусів. При зустрічі організму з

вірусом підвищення продукції інтерферону є найбільш швидкою реакцією організму у відповідь на зараження інфекційним агентом.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Під спостереженням перебувало 93 хворих із середньотяжкою формою вітряної віспи. Діти були розділені на дві групи методом випадкових чисел. Дітям 1 -ї групи (n=45) в терапії вітряної віспи, крім симптоматичної терапії, призначався рекомбінантний ІФН-альфа-2b (лаферобіон) у вигляді ректальних супозиторіїв в дозах згідно з інструкцією: у добовій дозі - у дітей до 1 року - 150 тис. МО; від 1 до 7 років - 500 тис. МО; від 7 до 15 років - 1 млн. МО; старше 15 років - 3 млн. МО 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Препарат призначався з першого дня госпіталізації в стаціонар протягом 7 днів без призначення інших протівірусних препаратів. Діти 2 групи (n=48) отримували лише симптоматичну терапію вітряної віспи, згідно з Протоколами діагностики та лікування інфекційних захворювань у дітей МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. Статистичну обробку результатів проводили методами описової статистики.

У дітей, хворих на вітряну віспу, які отримували в комплексі лікування лаферобіон, відзначено зниження тривалості лихоманки на 3,4 дня і тривалості екзантеми на 2,4 дня (таблиця). У всіх хворих з вітряною віспою при госпіталізації відзначалася лихоманка. На фоні терапії у дітей 1 групи лихоманка зберігалася на 2 день від початку лікування у 80 % пацієнтів, у 2 групі - у 95 % дітей ($p > 0,05$).

Таблиця

Середня тривалість основних симптомів вітряної віспи
у дітей на різних схемах терапії

Симптом	1 група (n=45) (симптоматична терапія + лаферобіон)	2 група (n=48) (симптоматична терапія)
Лихоманка	5,4±0,5*	8,8±0,6
Екзантема	6,5±0,5*	8,9±0,4

* $p < 0,05$ - достовірність різниці між показниками у дітей 1 і 2 групи

20

З 3-го дня від початку лікування виявлено достовірну різницю в динаміці симптому лихоманки у дітей 1 і 2 групи. Так на 3 день від початку лікування лихоманка зберігалася у 55 % хворих 1 і 75 % пацієнтів 2 групи, на 5 день - у 15 % і 56 % відповідно ($p < 0,05$). На 7 день від початку лікування лихоманки не було у жодного хворого 1 групи, і вона зберігалася у 10 % хворих 2 групи ($p < 0,05$).

25

З боку основного симптому захворювання - екзантеми відзначалася наступна динаміка: при госпіталізації і на 2 день екзантема виявлена у всіх дітей, на 3 день - у 85 % і 97 % відповідно ($p > 0,05$). З 5 дня зареєстрована достовірна різниця між динамікою виявлення підсипань залежно від методу лікування. Так у дітей 1 групи на 5 день лікування підсипання виявлені у 55 %, у пацієнтів 2 групи - у 86 % дітей, на 7 день у 34 % і 65 % відповідно ($p < 0,05$). На 9-10 день від початку лікування у дітей 1 групи підсипання не встановлені, у пацієнтів 2 групи - визначені у 20 % хворих ($p < 0,05$).

30

У пацієнтів обох груп вивчався інтерфероновий і цитокіновий статус на фоні проведеної терапії. У дітей визначали рівень концентрації ІФН- α , ІФН- γ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП- α в сироватці крові до початку терапії і на 7 день від початку лікування.

35

В 1 групі хворих, що отримували симптоматичну терапію + лаферобіон після завершення терапії рівень концентрації ІФН- α у сироватці крові достовірно підвищився в 2,5 разу в порівнянні з вихідним значенням, який мав тенденцію до підвищення ($p < 0,05$). У дітей 2 групи, які отримали лише симптоматичну терапію захворювання рівень концентрації ІФН- α в сироватці крові знизився в 2,2 разу в порівнянні з вихідним рівнем визначеним до початку лікування ($p < 0,05$). Рівень ІФН- γ , спочатку підвищений при першому дослідженні у всіх пацієнтів 1 групи досягнув референтних значень ($p < 0,05$). У дітей 2 групи, цей показник залишався підвищеним в 3 рази в порівнянні з референтним значенням ($p < 0,05$).

40

У дітей хворих на вітряну віспу на фоні лікування з використанням лаферобіону (1 група) початково змінені рівні концентрації основних інтерлейкінів - ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α в сироватці крові досягли референтних значень ($p > 0,05$).

45

У дітей 2 групи, які отримали лише симптоматичне лікування вітряної віспи, в динаміці обстеження, зміни рівню концентрації основних інтерлейкінів у сироватці крові - ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6,

ФНП- α продовжували наростати ($p < 0,05$), рівні концентрації IL-8, IL-10, які при першому дослідженні мали тільки тенденцію до зміни, в динаміці достовірно відрізнялися від референтного значення і рівня показника, що визначався при першому дослідженні ($p < 0,05$).

- Спосіб був апробований на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Отриманий позитивний результат дозволяє рекомендувати його для широкого впровадження в клінічну медицину.

Джерела інформації:

1. Galil K, Brown c, Lin F, et al. Hospitalization for Varicella in the United States, 1988 to 1999 //Pediatr. Infect. Dis. J. - 2002.- V. 21.- P. 931-935.
2. Christine Ziebold, Riidiger von Kries, Robert Lang, Josef Weigl and Heinz J. Schmitt. Severe Complications of Varicella in Previously Healthy Children in Germany: A 1-Year Survey //Pediatrics 2001; 108; 79.
3. Chan JY, Tian L, Kwan Y, Chan W, Leung C. Hospitalizations for varicella in children and adolescents in a referral hospital in Hong Kong, 2004 to 2008: A time series study //BMC Public Health. 2011 May 23;11:366.
4. Чудная Л.М., Гриневич А.И. Ветряная оспа: анализ проблемы и пути решения. //Сучасні інфекції - 2000. - № 2. - С. 117-120.
5. Крамарев С.А. Особенности современного течения ветряной оспы у детей //Дитячий лікар. - 2011. - № 6 (13). - с. 1-4.
6. Здоров'я та охорона здоров'я населення України: європейський вимір: атлас /В.Ф. Москаленко, Л.І. Галієнко, Т.С. Грузєва; за ред. В.Ф. Москаленка. - К., 2009. - С. 65, 105.
7. Ветряная оспа у детей в современных условиях (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия, профилактика). Учебное пособие для врачей /Под ред. академика РАМН Ю.В. Лобзина. - СПб, 2011. - 80 с.
8. Андрейчин М.А. Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії та реалії /М.А. Андрейчин //Досягнення і проблеми клінічної інфектології: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 21-22 травня 2008 р.: тези доповідей /М-во охорони здоров'я. - Т.: Укрмедкнига, 2008. - С. 256-259.
9. Ющук И.Д., Астафьева Н.В., Бурчик М.А. Ветряная оспа взрослых //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - № 3. - С. 35-37.
10. Фролов В.М., Петруня А.М. Иммунные нарушения у больных ветряной оспой и их коррекция //Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний. - М, 1994. - Вып. 3. - С. 123-128.
11. Лоскутова И.В., Фролов В.М. Уровень провоспалительных цитокинов у больных с осложненным течением ветряной оспы //Український медичний альманах. - 2006. - Том 9, № 4. - С. 78-80.
12. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противоинфекционной защите организма //Сорос. образ. журн. - 1996. - Т. 7. - С. 19-25.
13. Чуклин С.Н., Переяслов А.А. Интерлейкины. - Львов: Лига-Пресс, 2005. - 481 с.
14. Кладова О.В., Эпштейн О.И., Ивахина Л.И., Сергеева С.А., Качанова М.В., Яблонская К.П. Противовирусная терапия ветряной оспы у детей //Дет. инфекции. - 2010 т. 9 № 2 - С. 46-49.
15. Крамарев С.О., Костинська Н.Є. препарат "анаферон дитячий" у лікуванні та профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей /Методичні рекомендації. - К. - 2004. - 20 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування вітряної віспи у дітей, що передбачає призначення симптоматичної терапії, який **відрізняється** тим, що на фоні базисної терапії додатково при всіх формах захворювання призначають рекомбінантний ІФН-альфа-2b (лаферобіон) у вигляді ректальних супозиторіїв у добовій дозі:

дітям віком до 1 року - 150 тис. МО; від 1 до 7 років - 500 тис. МО;

дітям віком від 7 до 15 років - 1 млн. МО;

дітям старше 15 років - 3 млн. МО 2 рази на добу з інтервалом 12 годин протягом 7 днів.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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