



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89772** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 36/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 14938	(72) Винахідник(и):	Виговська Оксана Валентинівна (UA), Крамарьов Сергій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки:	20.12.2013	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.04.2014		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.04.2014, Бюл.№ 8		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОРУ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування кору у дітей передбачає застосування симптоматичної терапії. Додатково при всіх формах захворювання призначають гомеопатичний препарат інфлюцид дітям віком від 1 до 12 років по 1 таблетці кожні 2 години (не більше 8 таблеток на добу) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 1 таблетці 3 рази на день; дітям старше 12 років по 1 таблетці кожну годину (не більше 12 таблеток на добу) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 1 таблетці 3 рази на день протягом 7-10 днів, у дітей старше 12 років інфлюцид використовують також у вигляді розчину по 10 крапель щогодини (не більше 12 разів на день) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 10 крапель 3 рази на день протягом 7-10 днів.

UA 89772 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використана для лікування кору у дітей.

Кір - це надзвичайно розповсюджене і висококонтагіозне захворювання, вірусної етіології, яке характеризується тяжким перебігом, високим рівнем захворюваності та летальності. За визначенням експертів ВООЗ випадком кору може вважатися будь-яке захворювання, що супроводжується температурою, макуло-папульозним висипом, а також кашлем, ринітом або кон'юнктивітом [1].

До впровадження вакцинації проти кору в 60-х роках ХХ сторіччя, у світі щорічно хворіло на кір близько 130 млн. людей, з яких померло понад 2,6 млн. [2]. В Україні в 40-50-х роках минулого сторіччя на кір інфікувалося 250-400 тис. осіб щорічно [3].

Однією з основних характеристик кору при наявності сприйнятливої популяції є циклічність епідемічного процесу, із спалахами кожні 5-6 років [4, 5]. За даними ретроспективного аналізу, спалахи захворювання на кір в Україні спостерігали в 2001 р. (близько 17 тис. випадків), і в 2006 р. (близько 45 тис. осіб), що становило 83 % від загальної кількості захворівших в Європейському регіоні [6]. За останні 10 років в Україні від кору померло 11 дітей. У 2005/2006 рр. серед захворівших на кір дітей, згідно даних МОЗ України 71,1 % дітей не були щепленими проти кору, 13,7 % - були щеплені однократно та лише 15,2 % - щеплені по календарю. За даними професора О.Б. Надраги у 2012 р. серед дітей, які захворіли на кір, у Західній Україні 70,9 % хворих не мали щеплень проти кору, 12,7 % були щеплені однократно, та 16,4 % - щеплені згідно календаря щеплень. За останніми даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, із січня 2011 р. у 29 країнах Європейського регіону зареєстровано понад 30 тис. випадків кору серед усіх вікових груп населення. З листопада-грудня 2011 р. спостерігається підйом захворюваності на кір в Україні. Тенденція до зростання захворюваності зберігається у 2012 та 2013 рр.

Небезпека корової інфекції обумовлена можливим розвитком ускладнень, а саме: пневмонією із ураженням плеври та абсцедуванням у легенях (1-6 %), енцефалітами (випадок на 1000 захворілих), виразково-некротичним ураженням слизових оболонок ротової порожнини та кишечника (6 %), гнійними отитами, тромбозами судин головного мозку та очей [7, 8].

Вакцинопрофілактика кору сприяла значному зниженню показників захворюваності та смертності, особливо серед вікових груп, що підлягають щепленню. Зазначене повною мірою стосується й України. Значних успіхів було досягнуто в більшості країн світу за останні 2-3 десятиріччя, що стало підставою для розробки програми елімінації цієї інфекції [9].

З огляду на небезпеку кору для людини ВООЗ визначила елімінацію кору пріоритетною метою в 4 регіонах світу, в тому числі і Європейському. Критерієм елімінації кору вважається рівень захворюваності не більше 1 випадку на мільйон населення. Елімінація кору в Європейському регіоні, як пріоритетне завдання, була внесена до резолюції 55 сесії Регіонального комітету ВООЗ [10].

Протягом 2000-2008 рр. рівень смертності від кору у світі знизився на 78 %, усі регіони ВООЗ повідомили про зниження кількості випадків захворювання на кір. Однак після періоду швидкого прогресуючого зниження цього показника протягом 2000-2006 р. у 2007 р. тенденція зниження призупинилася. З 2008 р. в Європейському регіоні спостерігають спалахи кору. Так, протягом 2011/2012 рр. зафіксовано понад 26 тис. випадків кору, що в 3,8 разів більше ніж в 2010 р.

На 61-му засіданні Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я в 2008 р. усі держави-члени підтвердили свою прихильність до виконання мети щодо зниження кількості смертей від кору до 90 % до 2010 р. порівняно з показниками, зафіксованими в 2000 р.

На сьогодні у світі ліквідована є тільки одна інфекція - натуральна віспа. Елімінації кору, якою передбачається рівень захворюваності 1 випадок на 1 млн. населення та менше, досягнуто лише в Західній півкулі. В інших регіонах ще занадто рано говорити про перемогу над цією хворобою.

Лікування кору симптоматичне, етіотропних засобів не має.

Дітям раннього віку при тяжких формах кору внутрішньом'язово призначають нормальний імуноглобулін в дозі 0,05 мл/кг маси тіла або внутрішньовенні форми імуноглобулінів.

У США було доведено, що призначення дітям, хворим на кір, вітаміну А знижує тяжкість хвороби і ризик розвитку ускладнень. Вітамін А рекомендується призначати дітям у віці старше 6 місяців в комплексі з вітаміном С. Додаткова терапія кору є ситуативною і симптоматичною.

Відомий спосіб лікування кору, вибраний нами як найближчий аналог [1], передбачає застосування лише симптоматичного лікування кору, яке включає охоронний режим, антигістамінні засоби, ентеросорбенти, дієта - стіл № 15 по Певзнеру, при наявності риніту - в ніс сольові розчини, судинозвужуючі краплі, при наявності кашлю - муколітики, при наявності

кон'юнктивіту - краплі в очі протівірусні. При наявності гнійних виділень - краплі в очі з антибіотиками. При гіпертермічному синдромі - антипіретики. При розвитку бактеріальних ускладнень антибіотики широкого спектра дії (цефалоспорины 2-3 покоління, напівсинтетичні пеніциліни, макроліди).

5 Проте цей спосіб має суттєві недоліки:

- етіотропна терапія, направлена на зменшення вірусного навантаження і, як наслідок, зменшення вірусемії і відповідно зменшення тривалості вираженості основних симптомів захворювання, не застосовується,

- при симптоматичному лікуванні термін видужання хворих затягується,

10 - при симптоматичному лікуванні не визначається тривалість віремії,

- лише симптоматичне лікування не має швидкої повної клінічної ефективності,

В основу корисної моделі поставлено задачу створення такого способу лікування, який би дозволив досягти швидкої інволюції симптомів, зниження активності вірусу, скоротити термін лікування, попередити несприятливі наслідки захворювання.

15 Технічним результатом є покращення ефективності лікування та зменшення ризику виникнення ускладнень шляхом включення до симптоматичної терапії гомеопатичного препарату інфлюцид (виробництва Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ.).

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування кору, який передбачає призначення симптоматичної терапії при всіх формах захворювання, згідно з
20 корисною моделлю, додатково призначають гомеопатичний препарат інфлюцид дітям віком від 1 до 12 років по 1 таблетці кожні 2 години (не більше 8 таблеток на добу) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 1 таблетці 3 рази на день, дітям старше 12 років по 1 таблетці кожну годину (не більше 12 таблеток на добу) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 1 таблетці 3 рази на день протягом 7-10 днів, у дітей старше 12 років
25 інфлюцид використовують також у вигляді розчину по 10 крапель щогодини (не більше 12 разів на день) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 10 крапель 3 рази на день протягом 7-10 днів.

Інфлюцид містить 6 активних компонентів. 1 таблетка інфлюциду (250 мг) містить Aconitum D3 25 мг, Gelsemium D3 25 мг, Ipecacuanha D3 25 мг, Phosphorus D5 25 мг, Bryonia D2 25 мг,
30 Eupatorium perfoliatum D1 25 мг. 100 г розчину інфлюциду містять Aconitum D3 10 г, Gelsemium D3 10 г, Ipecacuanha D3 10 г, Phosphorus D5 10 г, Bryonia D2 10 г, Eupatorium perfoliatum D1 10 г [11].

Загальновідомо, що провідна роль у протівірусному захисті організму від інфекцій належить системі інтерферонів (IFN) - цитокінів, що володіють універсальними антивірусними властивостями [12, 13]. IFN та інтерлейкіни (IL) впливають на розвиток і стан активації імунних клітин, є молекулами близької (паракринної) дії, тобто впливають на клітини, що знаходяться в контакті, або навіть на самі клітини, які синтезують (аутокринна дія), діють на спеціальні рецептори і запускають таким чином свої сигнальні каскади. Час напіврозпаду цитокінів (інтерферонів та інтерлейкінів) в кровотоці вимірюється хвилинами і секреція їх теж є коротким процесом, тобто
40 цитокіни діють локально і на короткий час. Інтерферон альфа (IFN- α) і інтерферон гамма (IFN- γ) продукуються клітинами, зараженими вірусом. Вони мають токсичний ефект для вірусу, а також індують підвищену експресію молекул головного комплексу гістосумісності (МНС) і клітинами-мішенями проліферацію В-лімфоцитів, посилюють активність природних кілерів. IFN- γ продукується Т-лімфоцитами. Він теж має антивірусну активність, активує макрофаги, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, природні кілери, індукуює експресію МНС I і II класу, посилює секрецію антитіл. IL-1 виробляється активованими макрофагами і В-лімфоцитами, викликає проліферацію Т-клітин, диференціювання пре-В клітин, проліферацію і секрецію антитіл В-лімфоцитами, стимулює проліферацію фібробластів і ендотеліальних клітин, секрецію фактору некрозу пухлин (ФНП) ендотеліальними клітинами, посилення продукції білків гострої фази.
50 Вважається головним цитокіном запалення, бере участь також в загоєнні ран. IL-2 продукується Т-лімфоцитами, вважається головним регуляторним цитокіном. Фактично, разом з IFN- γ є активатором цитотоксичної гілки імунної відповіді, викликає проліферацію і посилення цитотоксичної дії активованих Т-лімфоцитів, посилення експресії рецептора до IL-2, продукцію інших цитокінів Т-клітинами, а також проліферацію В-лімфоцитів. IL-4 продукується
55 стимульованими Т-лімфоцитами, а також клітинами стромы кісткового мозку, викликає проліферацію активованих В-лімфоцитів і перемикає ізотипів імуноглобулінів (Ig) із IgM на IgG і IgE. Певною мірою IL-4 є антагоністом IL-2, посилює фагоцитоз, презентацію антигену і продукцію IL-1, IL-6 і TNF- α (цитокінів запалення) в моноцитах. Біологічна роль IL-4 полягає в забезпеченні розвитку Th2 типу та посиленні проліферації В-клітин, що пов'язано з регуляцією
60 секреції імуноглобулінів [11]. IL-6 продукується Т-лімфоцитами, моноцитами, фібробластами,

ендотеліальними клітинами стимулює ріст і продукцію антитіл В-лімфоцитами, посилює синтез білків гострої фази експресію IL-2 і його рецептора і диференціювання цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ). Рецептори до IL-6 знаходяться також на нервових клітинах, де цей цитокін виявляє своє нейротропну дію. IL-8 проводиться моноцитами, лімфоцитами, а також фібробластами, клітинами шкіри і ендотеліальними клітинами. IL-10 продукується Т-лімфоцитами і моноцитами, стимульований ліпополісахаридом є антагоністом IFN- γ і IL-2, супресує ефекторні функції макрофагі, знижує рівень експресії антигенів МНС II класу, викликає проліферацію В-лімфоцитів, тимоцитів і тучних клітин, диференціювання В-лімфоцитів в клітини, які секретують IgG. Вважають, що переважання Th2 типу імунної відповіді асоціюється з несприятливим результатом вірусних інфекцій і кору в тому числі. Таким чином при виборі етіотропної терапії кору треба враховувати виражений дисбаланс з боку системи інтерферонів та цитокінів.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Під наглядом перебувало 91 хворих на кір в віці від 3 тижнів до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні. Середній вік хворих склав $6,73 \pm 0,67$ років. 36,1 % хворих склали діти у віці від 7 до 18 років, 29,9 % - діти першого року життя, 17,5 % - у віці від 3 до 7 років, 16,5 % - пацієнти у віці від 1 року до 3 років. Серед дітей було 52,6 % хлопчиків і 47,4 % дівчаток. Діагноз кору переважно встановлювався на підставі клінічних та епідеміологічних даних.

Діагноз підтверджувався за допомогою лабораторних методів: РПГА, ПЛР та ІФА. Всі діти, хворі на кір, були розділені на 2 групи. Діти 1 групи (основна група) (n=45 дітей) отримували разом з симптоматичною терапією захворювання, яка здійснювалася згідно Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей (Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354) препарат інфлюцид. Діти 2 групи (група контролю) (n=52 дітей) отримували лише симптоматичну терапію кору згідно Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей (Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354). Суттєвих відмінностей у розподілі хворих за віком, статтю серед 1 та 2 групи не було, що свідчить про відсутність відмінностей у підібраних групах за статтю, віком для наступної порівняльної оцінки ефективності лікування. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою MS Excel 2003. Визначались середні показники (t-тест Student) та стандартні відхилення ($M \pm SD$). Різницю частот визначали за методом оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостереження, статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

У дітей 1 групи на фоні комплексної терапії з включенням інфлюциду лихоманка в перший день відзначалася у всіх дітей, на 2 день - у 73,3 % хворих, на 3 день - у 40 % пацієнтів, на 5 день - у 20 %, на 7 день - у 6,7 %, на 9 день не відзначалася ні у одного хворого. У дітей 2 групи, що отримували лише симптоматичну терапію захворювання без використання протівірусної терапії лихоманка в перший день початку терапії реєструвалася у всіх дітей, на 2 день - у 90 % хворих, на 3 день - у 75 % пацієнтів, на 5 день - у 55 % дітей, на 7 день - у 35 % і на 9 день зберігалася у 25 % дітей, хворих на кір. З боку катарального синдрому відмічена наступна динаміка - у дітей 1 групи - катаральні прояви в 1 день від початку лікування зареєстровані у всіх дітей, на 2 день - у 93,3 %, на 3 день - у 66,7 %, на 5 день - у 40 %, на 7 день - у 20 % і на 9 день у 6,7 % дітей, хворих на кір. З 10 дня від початку лікування катаральні прояви у хворих на кір, що одержували комплексну терапію з включенням інфлюциду не відмічалися. У дітей 2 групи отримували лише симптоматичне лікування захворювання катаральні прояви в перші два дні від початку лікування виявлені у всіх дітей, на 3 день у 90 %, на 5 - у 55 %, на 7 день - у 45 %, на 9 день - 35 %, на 10 день - у 25 % дітей, хворих на кір. На 14 день у 2 групі дітей катаральні явища не реєструвалися.

У дітей, хворих на кір, які отримували в комплексі лікування інфлюцид, відзначено більш швидке зниження тривалості лихоманки - на 2,8 дня, катарального синдрому - на 5,4 дня (таблиця 1).

Таблиця 1

Середня тривалість основних симптомів кору на різних схемах лікування

Симптоми	1 група (основна, n=45) Симптоматична терапія+інфлюцид	2 група (контрольна, n=52) Симптоматична терапія
Лихоманка	5,9*	8,7
Катаральний синдром	9,1*	14,5
* $p < 0,05$ - достовірність різниці між значеннями у дітей 1 та 2 групи		

У 30 дітей, хворих на кір, проведено дослідження на фоні різної терапії рівню IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 і фактору некрозу пухлини - альфа (ФНП- α). У 1 групу (основну) - увійшло 15 дітей, хворих на кір, які отримували комплексну терапію з включенням інфлюциду, у 2 групу (контрольна група) увійшло 15 дітей, хворих на кір, які отримували лише симптоматичне лікування кору. З боку рівня IFN- α і IFN- γ в сироватці крові у дітей, хворих на кір, на фоні різних схем лікування відзначена наступна динаміка: з боку рівня IFN- α - у 75 % пацієнтів 1 групи мали підвищення рівня цього цитокіну в сироватці відбулася нормалізація показника ($p < 0,05$) і у 25 % дітей 2 групи рівень IFN- α в сироватці крові досяг референтних значень (таблиця 2). Рівень IFN- γ у 75 % 1-ї групи і у 45 % 2 групи на фоні лікування досягнув референтних значень ($p < 0,05$) (таблиця 2).

Таблиця 2

Динаміка рівня IFN- α и IFN- γ у сироватці крові у дітей, хворих на кір, після \ лікування

Рівень IFN у сироватці крові	% нормалізації рівню IFN у сироватці крові після лікування	
	1 група (Базисна терапія+інфлюцид) (n=15)	2 група (Базисна терапія) (n=15)
IFN- α		
Підвищений рівень	75 %*	25,0 %
Знижений рівень	0,0 %	0,0 %
IFN- γ		
Підвищений рівень	75,0 %*	45,0 %
Знижений рівень	0,0 %	0,0 %
* $p < 0,05$ - достовірність різниці між значеннями у дітей 1 та 2 групи		

З боку основних цитокінів після проведеної терапії відзначена наступна динаміка: рівень IL-4 в сироватці крові у дітей 1 групи (основна) після закінчення лікування досяг референтного значення ($p > 0,05$), у дітей 2 групи (контрольна) - на фоні проведення симптоматичної терапії він збільшився в 5 разів у порівнянні з референтним значенням і в 2 рази в порівнянні з його рівнем, що визначається у дітей 2 групи при надходженні до стаціонару ($p < 0,05$). Рівень IL-10 у сироватці крові в динаміці на фоні проведеної терапії у дітей 1 групи (основна) досягнув референтних значень ($p > 0,05$), у дітей 2 групи (контрольна) - в динаміці збільшився в 6 разів у порівнянні з референтним значенням і в 2 рази в порівнянні зі значенням, визначеним при госпіталізації ($p < 0,05$). Рівень IL-2, який був зниженим у дітей обох груп при госпіталізації до стаціонару в динаміці на фоні проведення лікування у дітей 1 групи (основна) досягнув референтних значень ($p > 0,05$), а у дітей 2 групи (контрольна) залишався підвищеним в 2 рази порівняно з референтним значенням і в 6 разів у порівнянні з його рівнем при госпіталізації до стаціонару ($p < 0,05$). Рівень ФНП-альфа, який був на рівні референтних значень при госпіталізації до стаціонару після проведеної терапії у дітей 1 групи (основна) залишався в межах референтних значень ($p > 0,05$), а у дітей 2 групи (контрольна) підвищився в 8 разів після лікування в порівнянні з референтним значенням і його рівнем при госпіталізації ($p < 0,05$). Спосіб був апробований на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Отриманий позитивний результат дозволяє рекомендувати його для широкого впровадження в клінічну медицину.

Джерела інформації:

1. Інфекційні хвороби в дітей. За ред. професора С.О. Крамарьова і професора О.Б. Надраги /К.: ВСР "Медицина". - 2010. - 392 с.
2. Бектимиров Т.А. Стратегия ВОЗ по глобальной ликвидации кори /Т.А. Бектимиров //Вакцинация. - 2002 - № 5 (23) - С. 4-5.
3. Чудна Л.М. Епідемічна ситуація з кору в Україні за 2002-2006 рр. /Л.М. Чудна //Вчення Л.В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами: матеріали доповідей наук, практ. конф. - К., 2006. - С. 133-138.
4. Мойсеева А.В., Васильєва В.А., Кондрашова Н.С., Новик Л.В. Кору інфекція і її профілактика на сучасному етапі //Перинатология и педиатрия. - 2009. - № 4 - С. 68-71.
5. Громашевский Л.В. Особенности эпидемиологии "детских" инфекций // Детские инфекции. - Киев: Здоровья, 1958. - С. 5-27.
6. Малий В.П. Сучасні проблеми кору: клінічна картина, діагностика та лікування //Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2012 - № 1, 2. - С. 10-17.

7. Дополнительная информация по безопасности вакцин /Департамент вакцин и биологических препаратов. - Женева: ВОЗ, 2008.

8. Formi A.L., Schluger N.W., Roberts R.S. Severe measles pneumonitis in adults: evaluation clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin // Clin. Infect. Dis.-1994. - N 19. - P. 454-462.

9. Мойсеева Г.В. Вплив імунопрофілактики на епідемічний процес кору //Здоровье ребенка. - 2010. - № 3. - С. 89-92.

10. Айдаралієва Ч.Х. Перспективи елімінації кору в Україні //СЕС. - 2005. - № - С. 56.

11. Інструкція до використання інфлюциду //Компендиум лекарственные препараты on line-
http://compendium.com.ua

12. Чуклин С.Н., Переяслов А.А. Интерлейкины. - Львов: Лига-Пресс, 2005. - 481 с.

13. Фролов В.М., Лоскутова И.В. Эффективность нуклеината при иммунокоррекции ветряной оспы //Украинский медицинский альманах. - 2008. - № 4 - С. 170-174.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування кору у дітей, що передбачає застосування симптоматичної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково при всіх формах захворювання призначають гомеопатичний препарат інфлюцид дітям віком від 1 до 12 років по 1 таблетці кожні 2 години (не більше 8 таблеток на добу) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 1 таблетці 3 рази на день; дітям старше 12 років по 1 таблетці кожну годину (не більше 12 таблеток на добу) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 1 таблетці 3 рази на день протягом 7-10 днів, у дітей старше 12 років інфлюцид використовують також у вигляді розчину по 10 крапель щогодини (не більше 12 разів на день) до поліпшення стану (перші 2-3 дні лікування), потім по 10 крапель 3 рази на день протягом 7-10 днів.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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