



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101978** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 35/745** (2015.01)  
**A61P 11/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 03450</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Плахута Валентина Анатоліївна (UA), Сміян Олександр Іванович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>14.04.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.10.2015</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.10.2015, Бюл.№ 19</b>	

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ТИМОМЕГАЛІЄЮ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, асоційований з тимомегалією, включає призначення комплексної терапії, а саме муколітичні, бронхолітичні, спазмолітичні, симптоматичні препарати. Додатково призначають синбіотичний препарат "Ацидолак Бебі".

**UA 101978 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме - до педіатрії, дитячої пульмонології та імунології, і може бути використаною для лікування дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт на фоні супутньої тимомегалії.

До теперішнього часу захворювання органів дихання залишаються провідною патологією дитячого віку, в структурі загальної захворюваності респіраторної системи бронхіти займають другу позицію після гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів. За даними різних авторів приблизно 20-25 % бронхітів у дітей перебігають як гострий обструктивний бронхіт (ГОб), що істотно вище, ніж у дорослих. Особливо велика частота ГОб виникає на фоні гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) у дітей раннього віку [1, 2, 3].

В деяких випадках перебіг ГОб може ускладнюватися тяжкою дихальною недостатністю і супроводжуватися вираженою інтоксикацією, тим самим погіршуючи прогноз захворювання. Різні фонові стани і захворювання, такі як атопічний дерматит, тимомегалія (ТМ), анемія, здатні погіршити перебіг хвороби та відстрочити момент видужання дітей, хворих на гострі захворювання органів дихання, що вимагає більш пильної уваги до цієї категорії хворих з боку педіатрів та дитячих пульмонологів [2].

Серед іншої фонові патології саме ТМ останнім часом виявляється у понад 30 % дітей раннього віку як з інфекційною так і з неінфекційною патологією [4].

Значна увага приділяється встановленню координаційних зв'язків між нейроендокринною та імунною системами, особливо в період раннього віку. Тимус, один з центральних органів імунної системи, одночасно виконує і секреторну функцію, так як його епітеліальні клітини синтезують та секретують пептидні субстанції, що забезпечують дозрівання Т-лімфоцитів на периферії [4, 5].

Тимус виробляє велику кількість біологічно активних речовин, які секретуються в кров та діють місцево. Тимозинові пептиди, що виділяються епітеліальними клітинами, індукують дозрівання маркерів Т-лімфоцитів, збільшують їх мітотичну активність, підвищують реактивність Т-хелперів; а нейротрансмітери, такі як аргвазопресин, вазопресин, окситоцин, нейрофізін, нейронна специфічна енолаза, впливають не тільки на диференціювання Т-лімфоцитів, а й беруть участь у модуляції імунної відповіді [6].

Найбільш важливим аспектом ендокринної регуляції імуногенезу є взаємодія тимусу і нейроендокринної системи (Hollander J.A, 1995). Тимус відіграє найважливішу роль в гормональній рівновазі, діючи синхронно з гіпофізарно-наднирковим комплексом на лімфопоез та імуногенез [5,6].

Поряд з тим, у становленні імунної системи дитини не останню роль відіграє непатогенна мікрофлора кишечника: 80 % від усіх імуноактивних клітин організму містять у собі так звану лімфоїдну тканину, асоційовану з кишечником (GALT), формування якої повністю залежить від наявності нормальної мікрофлори в кишечнику [7, 8, 9].

У нормі мікроорганізми кишечника стимулюють рецептори слизової оболонки, що формує адекватний розвиток імунної системи у дітей, включаючи секрецію імуноглобуліну А (IgA), імуноглобуліну G (IgG) та імуноглобуліну М (IgM), а також стимулюють активність макрофагів та фагоцитів. На додаток до цього резидентна біфідофлора і лактофлора мають секреторні властивості (продукція антимікробних субстратів), стимулюють синтез муцинів та запобігають адгезії патогенних мікроорганізмів до слизової оболонки кишечника і пригнічують ріст патогенної флори. На сьогодні безперечно доведено вплив пробіотиків на імунну систему (стимуляція системної та місцевої клітинної імунної відповіді на вірусну інфекцію, стимуляція продукції та активності природних протипухлинних клітин, зниження кількості маркерів Т-хелперів (CD 4), підвищення рівня інтерлейкіну 10 (IL-10), зростання продукції цитокінів, підвищення рівня макрофагів та активація фагоцитозу, підсилення захисних властивостей слизової оболонки шлунково-кишкового тракту) [9].

За даними вітчизняних науковців в Україні близько 90 % дітей різного віку мають ті чи інші порушення складу нормальної мікрофлори навіть за умови клінічного здоров'я [10].

У клінічно здорових дітей виявляються дисбіотичні зміни кишечника з наявністю значного мікробно-вірусного навантаження, що не має тенденції до самосанації та призводить до напруження імунної системи, що є перехідним від стану здоров'я до патології і потребує низки певних профілактичних заходів та інколи - фармакопідтримки [9, 11].

Особливо актуальним виявляється питання щодо стану еубіоти кишечника у дітей раннього віку з гострою бронхолегеневою патологією, зокрема ГОб, у комбінації з порушенням нейроендокринної регуляції на фоні супутньої ТМ. Дисбіотичні зміни кишкової мікрофлори в такому випадку призводять до постійного напруження адаптивних процесів з подальшим їх зривом, що негативно відбивається на перебігу основного захворювання.

Саме тому схема лікування дітей з такою коморбідною патологією має бути доповнена препаратами, що, згідно з літературними даними, не лише здатні до пригнічення патогенної, умовно-патогенної та відновлення нормальної мікрофлори товстої кишки але ще й виконують імунomodуючу функцію та приймають участь в обміні речовин [12, 13, 14].

5 В даний час існує широкий спектр біологічних препаратів і харчових продуктів, що застосовуються для відновлення нормальної мікрофлори кишечника:

- пробіотики - живі мікроорганізми, представники нормофлори людини, коригуючи мікробіоценоз кишечника шляхом перорального введення (фармацевтичні препарати, спеціальні продукти, біологічно активні добавки);

10 - пребіотики - препарати немікробного походження, переважно олігосахариди, які при попаданні в товсту кишку піддаються ферментації бактеріями з утворенням речовин, що сприяють розвитку облигатної мікрофлори (біфідобактерій, лактобацил і ін.);

- синбіотики - це комбінація пробіотиків з пребіотиками; Найближчим аналогом способу є спосіб лікування ГОБ у дітей раннього віку, який включає використання пробіотичного препарату у загальній терапевтичній схемі [15].

Недоліком способу є використання в схемі лише пробіотичного препарату, без урахування специфічних речовин, що сприяють росту та розвитку мікрофлори, що в свою чергу призводить до порушення метаболічних процесів на рівні органів, тканин, клітин та субклітинних структур із подальшим розвитком спочатку передхвороби, а потім і хвороби.

20 Задача корисної моделі полягає в оптимізації лікування ГОБ з супутньою ТМ у дітей раннього віку шляхом додаткового призначення у комплекс лікування синбіотичного препарату для підвищення ефективності основної терапії та загальної резистентності організму.

Поставлена задача вирішується тим, що до схеми лікування ГОБ у дітей раннього віку з ТМ окрім бронхолітичної, спазмолітичної, муколітичної та симптоматичної терапії, згідно з корисною моделлю, було додатково призначено препарат "Ацидолак Бебі" (Виробник: "Polpharma", Польща, реєстраційне посвідчення № 05.03.-03/69831 від 12.07.2012 до 12.07.2017). "Ацидолак Бебі" - це препарат, до складу якого входить комбінація пробіотика (живі штами бактерій *Bifidobacterium* BB-12®, які є домінуючими в складі нормальної мікрофлори дітей раннього віку) і пребіотика (фруктоолігосахарид), що сприяє нормалізації мікрофлори кишечника, покращенню процесів травлення, зокрема під час та після застосування антибіотиків, при зниженні функціонуванні імунної системи організму. Пробиотична речовина сприяє відновленню та підтримці нормальної мікрофлори кишечника. Пребіотик в свою чергу підтримує ідеальні умови для росту та розвитку еубіоти.

35 Препарат випускається у формі саше, які містять 4 млрд. ліофілізованого штаму бактерій *Bifidobacterium* BB-12 та пребіотик - фруктоолігосахариди. "Ацидолак Бебі" може застосовуватися у дітей віком від 1 місяця до 3-х років: по 1 саше на день протягом 2-4 тижнів.

40 Відновлення якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника, позитивно впливає на прискорення одужання та скорочення тривалості клінічних та лабораторних симптомів рівноваги мікробіоти кишечника дитячого організму, що сприяє підвищенню загальної резистентності організму, а в цілому ефективності основної терапії для лікування ГОБ на фоні ТМ.

Конкретний приклад застосування.

45 Хвора К., 1 рік 4 місяці, дівчинка, надійшла до інфекційного відділення № 1 зі скаргами матері на капризність, в'ялість дитини, шумне дихання, частий сухий малопродуктивний кашель протягом доби, однократне підвищення температури тіла до 39,2 °С, закладеність носу, серозні виділення із носу. За даними об'єктивного дослідження: загальний стан середнього ступеня важкості. Температура тіла на момент огляду 37,4 °С. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Слизова оболонка складових зіву гіперемована, чиста, мигдалики I-II ст. гіпертрофії, чисті. Носове дихання утруднене. Під час огляду грудна клітина нормостенічного типу, не деформована. Перкуторно над всією поверхнею легень визначається 50 коробковий відтінок звуку. Аускультативно над легенями вислуховується дихання жорстке, видих подовжений, сухі свистячі хрипи з обох боків. Зі сторони інших систем і органів патологічних порушень не виявлено. В клінічному аналізі крові: гемоглобін - 125 г/л, еритроцити -  $4,0 \times 10^{12}/л$ , лейкоцити -  $9,6 \times 10^9$  %, лейкоцитарна формула: еозинофіли - 1 %, паличкоядерні нейтрофіли - 6 %, сегментоядерні нейтрофіли - 58 %, лімфоцити - 31 %, моноцити - 4 %, ШОЕ - 55 18 мм/год.

60 Аналіз калу на дисбактеріоз: біфідобактерії -  $1 \cdot 10^4$ , лактобактерії -  $1 \cdot 10^5$ , загальна кількість *E. coli* -  $1 \cdot 10^5$ , УПМ -  $1 \cdot 10^5$  *E. cloacae*, стафілокок - 0, гриби родини *Candida* -  $1 \cdot 10^6$ . УЗД тимусу: довжина: 5,5 см; ширина: 3,8 см; товщина: 1,7 см; маса тимусу: 25 г; структура однорідна, краї рівні. Заключення: тимомегалія I ступеня. Діагноз: Обструктивний бронхіт, гострий перебіг, ДН 0 ст. ТМ I ступеня. Проведене лікування: туалет носу сольовим розчином 3 рази на добу, Називін

дитячий 0,025 % - по 1 краплі 3 рази на день в кожен носовий хід, Флавомед 2,5 мл 2 рази на добу 7 днів, Кларитин сироп - 5мл. 1 раз на добу, інгаляції з фіз. розчином 5 діб, Парацетамол при температурі вище 38,5 °C-2,5 мл. Враховуючи низький рівень біфідо-, лактобактерій та кишкової палички, наявність умовно-патогенної мікрофлори  $1 \cdot 10^5$  E.colosae та грибів роду Кандида в бактеріологічному аналізі калу, дитині призначено "Ацидолак Бебі" по 1 саше-пакетику 1 рази на добу під час їжі протягом 14 днів.

Після проведеного лікування мати хворого відмітила покращення загального самопочуття, зменшення та трансформацію кашлю, відновлення носового дихання. Об'єктивно: перкуторно - ясний легеневиий звук над всією поверхнею легень, аускультативно - жорстке дихання, хрипи не вислуховуються.

В клінічному аналізі крові в динаміці захворювання відмічалися такі зміни: гемоглобін - 120 г/л, еритроцити -  $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити -  $7,3 \times 10^9$  %, лейкоцитарна формула: еозинофіли - 1 %, паличкоядерні нейтрофіли - 5 %, сегментоядерні - 51 %, лімфоцити - 38 %, моноцити - 5 %, ШОЕ - 9 мм/год. Аналіз калу на дисбактеріоз: біфідобактерії -  $1 \cdot 10^7$ , лактобактерії -  $1 \cdot 10^8$ , загальна кількість кишкової палички -  $1 \cdot 10^6$ , УПМ - 0, стафілокок - 0, гриби родини Candida- $1 \cdot 10^3$ . Стан дитини розцінюється як задовільний і її виписують зі стаціонару під нагляд дільничного педіатра.

Стан дитини в перший день після госпіталізації розцінювався як середньої важкості з клінічними та лабораторними ознаками ГОБ, проте після початку лікування з доповненням синбіотиком покращення загального стану дитини почалося з 2-го дня (зниження температури тіла до субфібрильних цифр з поступовою її нормалізацією протягом 2-х днів, поступовий перехід сухого кашлю у продуктивний та його зникнення на 5-й день хвороби, позитивні зміни фізикальних даних до 5-ї доби та покращення стану кишкової мікрофлори вже за 14 днів).

Даний приклад демонструє ефективність використаного синбіотичного препарату для корекції порушеного мікробіоценозу кишечника та більш швидкого зникнення клінічних проявів як ГОБ так і дисбіотичних порушень та прискорення одужання хворої, що сприятиме ефективності основної терапії при лікуванні цього захворювання.

З метою вивчення клінічної ефективності застосування способу, що заявляється, проведено обстеження 67 дітей віком від 1 місяця до 3 років з ГОБ, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні № 1 Сумської міської дитячої клінічної лікарні Св. Зінаїди. Діагностику проводили, згідно з сучасними критеріями ГОБ, а лікування - згідно з наказом МОЗ України № 18 від 13 січня 2005 р. Діагноз "тимомегалія" встановлювався на підставі ультразвукового дослідження за грудинної залози, відповідно до нормативних даних [16]. Усі діти були поділені на 2 групи: I групу склали 32 хворих на ГОБ без супутньої патології, до II групи увійшло 35 пацієнтів з ГОБ та ТМ. Залежно від проведеного лікування кожна група була поділена на підгрупи: підгрупу Ia (18 дітей) та підгрупу IIa (11 дітей) склали пацієнти, що отримували стандартну терапію, відповідно до чинних методичних рекомендацій лікування ГОБ; підгрупи Ib (14 дітей) та IIb (13 дітей) - до лікування яких було додано біопрепарат "Ацидолак Бебі" за схемою, що зазначена в інструкції, а саме: по 1 саше 1 раз на добу протягом 2 тижнів; та 11 пацієнтів, які склали IIв підгрупу отримували синбіотик за схемою протягом 4 тижнів.

Нами було встановлено, що призначення синбіотичного препарату скорочувало тривалість клінічної симптоматики ГОБ та дисбіозу кишечника, який поглиблювався на фоні лікування.

Так, у дітей з ГОБ без супутньої ТМ у динаміці лікування спостерігалось зменшення тривалості кашлю на 0,97 доби ( $p < 0,01$ ), проявів інтоксикації, таких як загальна слабкість - майже на 0,87 дня ( $p < 0,05$ ) порівняно з відповідним показником хворих, що отримували стандартну терапію. Катаральні явища у хворих з групи Ia зберігалися на 0,74 доби ( $p < 0,05$ ) довше, ніж у дітей Ib групи. Позитивна динаміка спостерігалась і щодо диспепсичного синдрому в хворих даної групи, що проявлялася у зменшенні їх тривалості в середньому на 1,2 доби порівняно з дітьми, що отримували лише стандартне лікування ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи вміст мікробіоти кишечника у дітей 1б підгрупи після лікування було встановлено вірогідне збільшення кількості біфідобактерій ( $(8,06 \pm 0,41) \text{ IgKYO/g}$  ( $p < 0,001$ )), лактобактерій ( $(8,08 \pm 0,41) \text{ IgKYO/g}$  ( $p < 0,010$ )) та зниження титру УПМ ( $(2,07 \pm 0,38) \text{ IgKYO/g}$  ( $p < 0,001$ )) і грибів роду Кандида ( $(1,98 \pm 0,27) \text{ IgKYO/g}$  ( $p < 0,05$ )) порівняно з показниками пацієнтів Ia підгрупи.

Оцінка динаміки клінічних симптомів у дітей IIб підгрупи показала, що прояви загальної слабкості зникали на 0,48 доби раніше, кашель - на 0,69 доби раніше ( $p < 0,05$ ). Достовірно швидше зникали скарги на зниження апетиту, зригування та нестійкість стільця ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів, які додатково отримували синбіотик, спостерігалось вірогідне підвищення кількості біфідобактерій ( $(5,98 \pm 0,40) \text{ IgKYO/g}$  ( $p < 0,01$ )), лактобактерій ( $(4,99 \pm 0,27) \text{ IgKYO/g}$  ( $p < 0,05$ )), натомість, знижувалися титри грибів роду Кандида ( $(2,22 \pm 0,34) \text{ IgKYO/g}$  ( $p < 0,001$ )).

Проте комплексна терапія у хворих на обструктивний бронхіт та тимомегалією протягом 14 днів не призвела до нормалізації як клінічних, так і лабораторних показників.

Слід зазначити, що продовження терапії синбіотичним препаратом ще на 2 тижні сприяло більш значній регресії клінічних та дисбіотичних симптомів. Так, у пацієнтів Ів підгрупи 5 достовірно скорочувалась тривалість кашлю, загальної слабкості, катаральних явищ, зригування, метеоризму, нашарування на язиці та нестійкості стільця, ніж у респондентів Іб підгрупи, які отримували синбіотик протягом 14 днів ( $p < 0,01$ ).

Отже, у хворих на ГОБ, асоційований із ТМ спостерігався більш значний дисбаланс біоценозу товстої кишки, на відміну від дітей без супутньої патології, який зберігався після 10 днів лікування із включенням синбіотику. Препарат "Ацидолак Бебі" показав свою ефективність в обох досліджуваних групах, проте для досягнення достовірного клінічного та лабораторного ефекту пацієнти з ТМ потребують модифікованої схеми з продовженням терапії синбіотичним препаратом до 28 днів.

Таким чином, при використанні заявленого способу мало місце покращення показників 15 якості життя у дітей раннього віку, які хворі на ГОБ на фоні супутньої ТМ.

#### Джерела інформації:

1. Марушко Ю.В. Профілактика та терапія частих і рецидивних респіраторних захворювань у дітей - актуальна проблема педіатрії // Современная педиатрия. - 2006. - № 2. - С. 32-36.
- 20 2. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей / О.В. Зайцева, С.В. Зайцева // Российский медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 38-44.
3. Ботвиньева Е.А. Бронхообструктивный синдром инфекционного генеза у детей / Е.А. Ботвиньева // Медицинская панорама. - 2007. - № 3. - С. 49-51.
4. Прилуцкая В.А. Иммуно-гормональная характеристика острых бронхолегочных 25 заболеваний у детей раннего возраста с тимомегалией: Автореф. канд. мед. наук. - Минск, 2001. - 20 с.
5. Григорьева В.Н. Клинико-иммунологические показатели у детей раннего возраста при тимомегалии. Автореф. канд. мед. наук. - Смоленск, 2002. - 20 с.
6. Taubert R., Schwendemann J., Kyewski B. Highly variable expression of tissue-restricted self-antigens in human thymus: implications for selftolerance and autoimmunity // Eur J Immunol. - 2007. - V. 37, № 3. - P. 838-848.
7. Ohtsuka Y. Transforming growth factor-beta: an important cytokine in the mucosal immune response / Y. Ohtsuka, I.R. Sanderson // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2000. - S541-S545. DOI: 10.1002 / 14651858.
- 35 8. Rueda R. The role of gangliosides on immunity and the prevention of infection / R. Rueda // Br. J. Nutr. - 2007. - 98 (Suppl. 1). - S68-S73. DOI: 10.1017 / S0007114507832946.
9. Квашніна Л.В. Стан мікробіоценозу та місцевого імунітету кишечника у здорових дітей раннього віку: результати дослідження / Л.В. Квашніна, І.М. Матвієнко // Здоровье ребенка - 2014. - 6 (57). - С. 38-42.
- 40 10. Антипкін Ю.Г. Профілактика та лікування мікроекологічних порушень у дітей раннього віку: Методичні рекомендації / Ю.Г. Антипкін, О.Г. Шадрін, О.М. Муквіч. - К., 2010. - 32 с.
11. Квашніна Л.В. Харчові аспекти формування здоров'я дітей молодшого шкільного віку / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, В.В. Рачковська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів" (21-22 жовтня 2009 р.). - Харків, 2009. - С. 49-52.
- 45 12. Мазанкова Л.Н. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике / Л.Н. Мазанкова, Е.А. Лыкова // Детские инфекции 2004. - № 1. - С. 18-23.
13. Скрыпник А.С. Функциональная роль микробиоты кишечника и дифференцированные подходы к коррекции нарушений микробиоценоза // Здоровье Украины. - 2009, апрель. - № 6/1. - С. 51-53.
- 50 14. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. - К.: ТОВ "Червона Рута-Туре", 2008. - 552 с.
15. Патент України на корисну модель № 74073, А61К 33 / 26 (2006.01), 10.10.2012.
16. Сиротина О. Б. Ультразвуковое исследование тимуса у детей в норме, при некоторых 55 заболеваниях и состояниях: автореф. дис. канд. мед. наук / О. Б. Сиротина // Москва. - 2011. - 50 с.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, асоційований з тимомегалією, що включає призначення комплексної терапії, а саме муколітичні, бронхолітичні, спазмолітичні, симптоматичні препарати, який **відрізняється** тим, що додатково призначають синбіотичний препарат "Ацидолак Бебі", до складу якого входить 4 млрд. ліофілізованого штаму бактерій *Bifidobacterium BB - 12* та пребіотик - фруктоолігосахариди, дітям віком від 1 місяця до 3-х років у дозі по 1 саше на день протягом 2-х - 4-х тижнів.
- 10

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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