



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **138679** (13) **U**
(51) МПК (2019.01)
A61K 31/00
A61K 35/74 (2015.01)
A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2019 04861</p> <p>(22) Дата подання заявки: 07.05.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2019, Бюл.№ 23</p>	<p>(72) Винахідник(и): Сміян Олександр Іванович (UA), Сміян Катерина Олександрівна (UA), Бинда Тетяна Парфеніївна (UA), Попов Сергій Віталійович (UA), Петрашенко Вікторія Олександрівна (UA), Касян Світлана Миколаївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РОТОВІРУСНОЇ КИШКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування ротовірусної кишкової інфекції у дітей, що включає комплексну терапію, а саме: оральну регідратацію, сорбенти, симптоматичну терапію. Додатково використовують пробіотичний препарат "Ентерожерміна" до складу якого входять спори полірезистентного штаму *Bacillus clausii*, який призначають дітям від 1 місяця до 5 років безпосередньо після прийому їжі перорально по 1 флакону 1 раз на добу протягом 10 днів.

UA 138679 U

UA 138679 U

Корисна модель належить до медицини, а саме - до педіатрії, дитячих інфекційних хвороб та імунології, і може використовуватися для лікування дітей, хворих на гострі кишкові інфекції ротавірусної етіології.

5 Ротавірусна інфекція (РВІ) займає важливе місце в структурі захворюваності дітей та дорослих у розвинутих країнах, а також займає лідируючу позицію по захворюваності та смертності дітей грудного та раннього віку в країнах, що розвиваються. Ротавірусний гастроентерит широко розповсюджений та частіше з усього спектру кишкових інфекцій обумовлює розвиток тяжкої діареї зі зневодненням у дітей перших років життя. До трирічного віку практично кожна дитина переносить ротавірусну інфекцію хоча б один раз [1].

10 Згідно статистичних даних ВООЗ етіологічним чинником діарей у дитячому віці в 50-80 % випадків є віруси. У світі ротавірусна інфекція є основною причиною гострої діареї у дітей раннього віку. Згідно літературних джерел, частота моно-ротавірусної інфекції складає 70-80 %, а як мікст-варіант захворювання виявляється у 20-30 % дітей разом із клебсіелою, шигелою, сальмонелою, стафілококами, патогенною кишковою паличкою та іншими мікроорганізмами [2, 3, 4, 5, 6].

Ротавірусна інфекція є убіквітарною та зустрічається на всіх п'яти континентах планети. За даними ВООЗ захворюваність на РВІ у світі становить до 125 млн. випадків на рік. Причому, тяжкий перебіг захворювання мають близько 18 млн. дітей. У той же час, майже кожна дитина в світі упродовж перших п'яти років життя хворіє на ротавірусний гастроентерит [2,7, 8, 9].

20 Статистичний облік РВІ в Україні почав проводитися лише на початку 90-х років ХХ сторіччя. Захворюваність у різні роки становила від 0,94 до 3,18 на 100 тис. населення. Поступово частота виявлення ротавірусу зростала, завдяки появі доступних методів діагностики. На сьогодні питома вага РВІ серед ГКІ складає 35-75 %. Проте деякі дослідники вважають, що реальні показники захворюваності на РВІ в Україні є набагато вищими, що пов'язано з обмеженим використанням вірусологічної діагностики. А під час виявлення етіологічного чинника при вірусно-бактеріальних кишкових інфекціях обмежуються лише бактеріальною природою захворювання [10, 11,12,13,14].

30 Захворюваність на РВІ у дітей в розвинутих країнах та країнах, що розвиваються не дуже різниться, проте несприятливий перебіг хвороби частіше спостерігається у дітей з країн, що розвиваються. Летальність від ротавірусної інфекції у світі складає близько 5 % від загальної смертності серед дитячого населення та становить понад 500 тис. випадків щороку [15].

Крім того, економічні витрати в розвинених країнах пов'язані зі зверненнями за медичною допомогою та госпіталізацією, щорічні витрати на госпіталізацію дітей з ротавірусною інфекцією в Європейському регіоні складають більше ніж 100 млн. євро [16, 17].

35 Останніми роками доведено, що важливу роль у системі захисту організму та підтримці гомеостазу внутрішнього середовища відіграє нормальна мікрофлора кишечника, значення якої відомо ще з часів Мечнікова І. І.[18].

40 Формування та функціонування імунної системи організму людини проходить у два етапи. Перший етап - якісний та антигензалежний, розвивається у період ембріогенезу та другий - кількісний та антигензалежний, що розвивається після народження та заселення мікроорганізмами слизових оболонок, у тому числі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У перші години життя дитини лімфоїдна тканина ШКТ отримує значну стимуляцію заселенням мікробами, що стає причиною наростання інтраепітеліальних лімфоцитів та клітин, що продукують імуноглобуліни в лімфоїдних фолікулах та у власній пластинці, а також, відповідно підвищується концентрація сироваткових імуноглобулінів [19].

45 Нормальний мікробіоценоз кишечника на сьогодні можна розглядати, як сукупність облигатних (індигенних) мікроорганізмів, що заселяють ШКТ та забезпечують як неспецифічний мікробіологічний, так й імунологічний захисний бар'єр від патогенної мікрофлори та екзогенних факторів агресії. Мікробіологічний бар'єр забезпечує колонізаційну резистентність, становить конкуренцію патогенам за поживні речовини та метаболіти, продукцію бактерицидних субстанцій, що інгібують розмноження мікроорганізмів та їх адгезію на рецепторах епітеліоцитів кишечника [20].

50 Такі автори як Корнієнко О. О. (2006), Бельмер С. В. (2006), Урсова Н. І. (2006), Усенко Д. В. (2007) та Galdeano С. М. (2007) зазначають, що біфідо- та лактобактерії мають значну імуностимулюючу дію на систему місцевого імунітету кишечника [21].

60 Структури слизових оболонок ШКТ, що виконують пограничні функції, та симбіотична мікрофлора, що заселяє ці слизові, філо- та онтогенетично є єдиними та входять до імунної системи. Це значить, що стан мікробіоценозу кишечника та місцевого імунітету взаємопов'язані та взаємообумовлені. Дисбаланс нормальної мікрофлори кишечника, може призвести до порушень функціонування факторів місцевого імунітету та створює умови для проникнення

патогенних та активації умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) - збудників гострих кишкових інфекцій із одного боку, а з іншого імунодефіцитний стан місцевої ланки імунітету - до кількісних та якісних змін у мікрофлорі кишечника [22].

5 Згідно літературних джерел біля 90 % населення України дитячого віку мають порушення кишкової мікрофлори, навіть за умови клінічного здоров'я [23].

Отже, сучасна діагностика та профілактика розвитку дисбіотичних порушень є актуальною проблемою при вивченні кишкових інфекцій, у тому числі й ротавірусної інфекції у дітей. Дисбіотичні порушення кишкової мікрофлори можуть призводити до постійного напруження адаптивних процесів з подальшим їх зривом, що негативно відбивається на перебігу основного захворювання.

10 Найбільш близьким аналогом є спосіб лікування ротавірусної кишкової інфекції у дітей [24], що включає традиційну терапію, а саме: оральну регідратацію, сорбенти, симптоматичну терапію, використання пробіотичних препаратів та біологічно активної добавки (БАД) - напою "Біовестин", який представляє собою рідкий пробіотик, що містить штами живих бактерій в поживних середовищах з молока. При цьому, лікування проводять 10-денним курсом: дітям від 15 1 року до 3 років у дозі 3,0 мл по 2 рази за добу per os в перервах між прийомами їжі.

Недоліком цього способу є обмеження вікового застосування - лікування пацієнтів від 1 року, крім того, біологічно активна добавка "Біовестин" представляє собою штами живих бактерій в поживному середовищі з молока, що протипоказано у разі індивідуальної непереносимості лактози (молочного білка), оскільки в складі присутні і лакто- і біфідобактерії. Для збереження живих бактерій в біологічно активній добавці "Біовестин", флакон з препаратом повинен зберігатися в прохолодному (температура від +2 до +6 °C) місці без доступу сонячного світла, що обмежує умови його використання.

25 В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування ротавірусної кишкової інфекції у дітей шляхом введення до комплексної терапії пробіотичного препарату, який можливо використовувати пацієнтам віком до одного року, у якого немає обмежень при індивідуальній непереносимості молочного білка, і який забезпечить покращання показників якості життя дітей хворих на ротавірусну кишкову інфекцію, за рахунок відновлення якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори, що в свою чергу скорочує тривалість симптомів (температури, блювання, діареї) та сприяє швидкому одужанню.

30 Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування ротавірусної кишкової інфекції у дітей, що включає комплексну терапію, а саме: оральну регідратацію, сорбенти, симптоматичну терапію, згідно з корисною моделлю, додатково використовують пробіотичний препарат "Ентерожерміна" до складу якого входять спори полірезистентного штаму *Bacillus clausii*, який 35 призначають дітям від 1 місяця до 5 років безпосередньо після прийому їжі перорально по 1 флакону 1 раз на добу протягом 10 днів.

40 Препарат "Ентерожерміна" (Виробник: "Санофі-Авентіс С.п.А.", Італія, реєстраційне посвідчення № UA/4234/01/01 від 01.09.2015 до 01.09.2020 р.) - це препарат, до складу якого входить спори полірезистентного штаму *Bacillus clausii*- 2×10^9 та допоміжна речовина: вода очищена, що сприяє відновленню кишкової мікрофлори пацієнтам без обмежень по непереносимості лактози (молочного білка). Крім того, завдяки здатності *Bacillus clausii* синтезувати різні вітаміни, особливо групи В, препарат сприяє корекції дисвітамінозу, спричиненого застосуванням антибіотиків або хімотерапевтичних препаратів. Завдяки метаболічній активності *Bacillus clausii* застосування препарату дозволяє досягти 45 неспецифічного антигенного та антитоксичного ефекту.

Препарат випускається у формі флаконів, які містять 2 млрд. спорів полірезистентного штаму *Bacillus clausii*. "Ентерожерміна" може застосовуватися у дітей віком від 1 місяця до 18 років: по 1 флакону на день протягом 10 днів. Препарат може зберігатися при температурі до 30 °C.

50 Таким чином, використання способу, що заявляється з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, за рахунок 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 55 лікування ротавірусних кишкових інфекцій. Крім того, використання цього способу можливо для пацієнтів, що мають індивідуальну непереносимість лактози.

Конкретний приклад застосування.

60 Хвора О., 2 роки 5 місяців, дівчинка, була госпіталізована до інфекційного відділення №3 зі скаргами матері на капризність, в'ялість дитини, повторне блювання, водянисті випорожнення біля 10 разів, підвищення температури тіла до 38,2 °C. За даними об'єктивного дослідження:

загальний стан середнього ступеню важкості. Температура тіла на момент огляду 37,4 °С. Дитина в'яла, апетит знижений, їсти не охоче. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Тургор знижений. Слизова оболонка складових зіву рожева, чиста, мигдалики не збільшені, чисті. Носове дихання вільне. Під час огляду грудна клітина нормостенічного типу, не деформована. Перкуторно над всією поверхнею легень визначається легеневий звук. Аускультативно над легенями вислуховується везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Живіт при пальпації чутливий в епігастральній ділянці, урчання по ходу кишечника. Випорожнення розріджені, водянисті, жовтого кольору без патологічних домішок. 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 - $7,2 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: еозинофіли - 1 %, паличкоядерні нейтрофіли - 2 %, сегментоядерні нейтрофіли - 24 %, лімфоцити - 71 %, моноцити - 2 %, ШОЕ - 18 мм/год. Аналіз калу на дисбактеріоз: біфідобактерії - 1×10^4 , лактобактерії - 1×10^5 , загальна кількість *E. coli* - 1×10^5 , УПМ - 1×10^5 *E. coli* сае, стафілокок - 0, гриби родини *Candida* - 1×10^6 . Проведене лікування: регідрон 1 пакетик на добу, смекта 1 пакетик на добу, парацетамол при температурі вище 38,5 °С-2,5 мл. Враховуючи низький рівень біфідо-, лактобактерій та кишкової палички, наявність умовно-патогенної мікрофлори 1×10^5 *E. coli* сае та грибів роду *Candida* в бактеріологічному аналізі калу, дитині призначено "Ентерожерміна" по 1 флакону 1 раз на добу між прийомами їжі протягом 10 днів.

Після проведеного лікування мати хворої відмітила покращення загального самопочуття, відсутність блювання, тургор шкірних покривів достатній, випорожнення оформлені 1 раз на добу.

В клінічному аналізі крові в динаміці захворювання відмічалися такі зміни: гемоглобін - 120 г/л, еритроцити - $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити - $6,4 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: еозинофіли - 1 %, паличкоядерні нейтрофіли - 5 %, сегментоядерні - 51 %, лімфоцити - 38 %, моноцити - 5 %, ШОЕ - 9 мм/год. Аналіз калу на дисбактеріоз: біфідобактерії - 1×10^7 , лактобактерії - 1×10^8 , загальна кількість кишкової палички - 1×10^6 , УПМ - 0, стафілокок - 0, гриби родини *Candida* - 1×10^3 . 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 ротавірусної кишкової інфекції, проте після початку лікування з доповненням пробіотичного препарату покращення загального стану дитини почалася з 2-го дня (зниження температури тіла до нормальних цифр, поступовий перехід розрідженого стільця в оформлений на 5-й день хвороби та покращення стану кишкової мікрофлори вже за 10 днів).

Даний приклад демонструє ефективність використаного пробіотичного препарату для корекції порушеного мікробіоценозу кишечника та більш швидкого зникнення клінічних проявів ротавірусної інфекції, що сприятиме ефективності основної терапії при лікуванні цього захворювання.

З метою вивчення клінічної ефективності застосування способу, що заявляється, проведено обстеження 52 дитини віком від 4-х місяців до 5 років з ротавірусною інфекцією, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні № 3 Сумської міської дитячої клінічної лікарні Св. Зінаїди. Діагностику проводили згідно з сучасними критеріями ротавірусної інфекції, а лікування - згідно з наказом МОЗ України № 354 від 09 липня 2004 р. Діагноз "гостра кишкова інфекція ротавірусної етіології" встановлювався на підставі імунохроматографічного методу діагностики. Залежно від проведеного лікування всіх дітей було поділено на групи: I групу складало 35 пацієнтів, що отримували стандартну терапію, відповідно до чинних методичних рекомендацій лікування РВІ; У II групу ввійшло 17 хворих до лікування яких було додано пробіотичний препарат "Ентерожерміна" за схемою, що зазначена в інструкції, а саме: по 1 флакону 1 раз на добу протягом 10 днів.

В результаті дослідження було встановлено, що призначення пробіотичного препарату сприяло вкороченню клінічної симптоматики РВІ та дисбіозу кишечника.

Отже, у пацієнтів з РВІ у динаміці лікування спостерігалось зменшення проявів інтоксикації, таких як загальна слабкість - на 1,12 дня ($p < 0,001$) порівняно з відповідним показником хворих, що отримували стандартну терапію. Для пацієнтів I групи в динаміці лікування було характерним укорочення тривалості здуття та/чи болю в животі на 0,68 доби ($p < 0,05$) порівняно з дітьми, II групи. У хворих при модифікованому лікуванні підвищена температура тіла була коротшою майже на 0,5 доби, порівняно зі стандартним лікуванням ($p < 0,05$). Крім цього, у пацієнтів II групи визначалося зменшення тривалості діареї майже на 1,0 добу ($p < 0,001$), та вкорочення блювання на 0,5 дня ($p < 0,001$) порівняно з дітьми I групи.

У дітей II групи при аналізі показників мікробіоти було встановлено достовірне збільшення біфідобактерій до $(8,29 \pm 0,25)$ IgKYO/г, лактобактерій до $(7,18 \pm 0,25)$ IgKYO/г та загальної кількості кишкової палички $(6,84 \pm 0,24)$ IgKYO/г, а також зниження УПМ $(2,71 \pm 0,21)$ IgKYO/г, стафілококу $(1,35 \pm 0,23)$ IgKYO/г та грибів роду Кандида $(2,47 \pm 0,21)$ IgKYO/г, порівняно з показниками пацієнтів I групи, ($p < 0,001$).

Таким чином, при використанні запропонованого способу мало місце покращення показників якості життя у дітей, які хворі на РВІ.

Джерела інформації:

1. Куличенко Т.В. Ротавирусная инфекция у детей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2009; 2; 17-23.
2. Jacqueline E.T., Jacqueline E.T., Burton A.H., Boschi-Pinto C, Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012; 12 (2); 136-141.
3. Gladstone Beryl P., Ramani Sasirekha, [et al.] Protective Effect of Natural Rotavirus Infection in an Indian Birth Cohort. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365 (4); 337-346.
4. Белан Ю.Б., Полянская Н.А. Применение энтеросорбентов в комплексной терапии моно- и микствариантов ротавирусной инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 4; 112-114.
5. Бобровицкая А.И., Голубова Т.Ф., Беломеря Т.А. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции на современном этапе. *Актуальная инфектология*. 2013; 1; 61-64.
6. Лаврёнова Э.С, Подколзин А.Т., Коновалова Т.А. и др. Оценка роли условно-патогенной флоры в развитии острых диарейных заболеваний. *Инфекционные болезни*. 2012; 10 (3); 53-55.
7. Леженко Г.О., Усачова О.В., Тарасенко Н.В., Пашкова О.Е. Сучасні погляди на ротавірусну інфекцію у дітей: епідеміологічні та клініко-патогенетичні особливості. *Актуальна інфектологія*. 2014; 2 (3); 12-17.
8. Lepage P. Rotavirus infection in Europe: Time for effective prevention. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25 (1); 5-6.
9. Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre L., [et al.] Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases Public Health Foundation* 2007; 295-306.
10. Крамарев С.А., Закордонец Л.В. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика. *Здоровье ребенка* 2011; 1(28); 53-55.
11. Кривуша О.Л., Шостакович-Корецька Л.Р. Сучасні клініко-імунологічні особливості гострих кишкових інфекцій ротавірусної етіології у дітей. *Современная педиатрия* 2006; 2(11); С. 66-69.
12. Незгода І.І., Науменко О.М. Сучасні підходи до діагностики ротавірусної інфекції у дітей. *Здоровье ребенка* 2014; № 3(54); С. 134-137.
13. Абатуров А.Е., Степанова Ю.Ю., Кривуша О.Л., Герасименко О.М. Подходы к лечению ротавирусной инфекции у детей. *Современная педиатрия* 2013; 1(49); С. 1-4.
14. Pereira L.A., Ferreira C.E., [et al.] Molecular characterization of rotavirus genotypes in immunosuppressed and non-immunosuppressed pediatric patient. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2013; 89(3); P. 278-285.
15. Parashar U.D., Burton A., [et al.] Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J. Infect. Dis* 2009; 200 (1); 9-15.
16. Singer C, [et al.] Diarrhea with Rotavirus in Children. *Current Health Sciences J.* 2010; 36; 5698-5700.
17. Anca I.A., Furtunescu I.A., Plesca D., [et al.] Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children bellow five years of age in Romania. *Germs* 2014; 4 (2); 30-40.
18. Хавкин А.В. Микрофлора пищеварительного тракта. - М.: Фонд соц. педиатрии, 2006; 414 с.
19. Мазанкова Л.Н., Новокшенов А.Н., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. *Детские инфекции* 2007; 6 (1); С. 9-12.
20. Усенко Д.В. Пробиотики в профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. *Фарматека* 2007; 17(151); 68-70.
21. Galdeano C.M. Proposed Model: Mechanisms of Immunomodulation Induced by Probiotic Bacteria / C M. Galdeano, A. de Moreno de LeBlanc, G. Vinderola [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* - 2007. - Vol. 14, № 5. - P. 485-492.

22. Мазанкова Л. Н., Бегиашвили Л.В., Ильина Н.О. Диетическая коррекция метаболических нарушений микрофлоры кишечника при вирусных диареях у детей раннего возраста. Детские инфекции 2008; 7(1); 26-32.

23. Антипкін Ю.Г., Шадрін О.Г., Муквіч О.М. Профілактика та лікування мікроекологічних порушень у дітей раннього віку: Методичні рекомендації - Київ, 2010р.-32 с.

24. Патент RU на корисну модель № 2564899 „Способ лечения детей с ротавирусной инфекцией" А61К 35/74, А23С 9/20, А61Р 31/14 від 22.01.2014 р.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб лікування ротавірусної кишкової інфекції у дітей, що включає комплексну терапію, а саме: оральну регідратацію, сорбенти, симптоматичну терапію, який **відрізняється** тим, що додатково використовують пробіотичний препарат "Ентерожерміна" до складу якого входять спори полірезистентного штаму *Bacillus clausii*, який призначають дітям від 1 місяця до 5 років

15

безпосередньо після прийому їжі перорально по 1 флакону 1 раз на добу протягом 10 днів.

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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