



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 97369

(13) U

(51) МПК

C07K 14/335 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 10826**

(22) Дата подання заявки: **03.10.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.03.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.03.2015, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):

**Мельник Ольга Петрівна (UA),
Островський Микола Миколайович (UA),
Варунків Олександр Іванович (UA)**

(73) Власник(и):

**Мельник Ольга Петрівна,
вул. Південний Бульвар, 42/110, м. Івано-
Франківськ, Івано-Франківська обл., 76010
(UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНФІЛЬТРАТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом, що включає застосування загальноприйнятих схем терапії з використанням ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу, рифампіцину. Поряд із ними призначають імуномодуючий препарат Ліастен двома курсами. Перший курс лікування - Ліастен у вигляді порошку для ін'єкції в дозі 2 мг, 5 ін'єкцій в/м з інтервалом 5 діб між ними; через 3 міс. - другий курс тривалістю 20 днів по 1 таб. 2 рази в день, повільно розсмоктуючи таблетку під язиком.

UA 97369 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до фтизіопульмонології, і може бути призначений для лікування хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом.

Практично третина населення Земної кулі інфіковані паличкою Коха, а це означає, що 10 % із них протягом життя можуть захворіти на туберкульоз (ТБ). За рік хворий на ТБ, здатен мінімально інфікувати до 10-15 інших людей, з якими контактує у побуті, громадському транспорті, на робочому місці. В Україні щодня реєструють 102 нових випадки захворювання на ТБ, і хоча останніми роками ми спостерігаємо позитивну динаміку з ситуацією щодо туберкульозу в нашій країні, проте кожні 14-15 годин одна особа з даною патологією все ж гине (Фещенко Ю.І., 2014).

У зв'язку з поганим харчуванням, постійними стресами, несприятливою екологічною ситуацією, нестабільними соціально-економічними умовами, міграцією населення, зростанням випадків мультирезистентного туберкульозу та супутньою патологією, туберкульоз став національною проблемою для нашої країни (Фещенко Ю.І., 2012).

Ознайомившись із проведеними науковими дослідженнями, варто зауважити, що незважаючи на успіхи в діагностиці та лікуванні туберкульозу, залишаються не вирішеними можливості медикаментозної корекції імунних порушень при різних клінічних випадках туберкульозу легень, оскільки такі процеси впливають на характер захворювання та особливості його клінічного перебігу. При вперше виявленому інфільтративному туберкульозі подальших досліджень потребує можливість корекції імунологічних механізмів при поєднанні з іншими хворобами органів дихання, а особливо при поєднанні з такою поширеною коморбідною патологією як хронічний бронхіт.

В останні десятиріччя в рутинній практиці фтизіатра досить часто зустрічаються випадки поєднання туберкульозу із супутньою патологією бронхів, що характеризується виникненням тимчасового чи навіть постійного порушення функції зовнішнього дихання, а також зниженням ефективності лікування.

Саме тому, в сучасному сьогоденні необхідним є звернути увагу на проблему поєднання туберкульозу легень і хронічного бронхіту, яка залишається однією з найбільш актуальних у фтизіатрії і пульмонології. Між ТБ і хронічним бронхітом є багато спільного: куріння, зловживання алкоголем, рецидивуючі респіраторні запальні захворювання, соціально-економічні фактори, а особливо зниження імунітету. За даними деяких авторів хронічний бронхіт у хворих із вперше діагностованим ТБ легень зустрічається більше ніж у половини випадків (медіана коливань становить від 54,5 до 71,2 %) [Разнатовська О.М. Особливості бронхіальної патології у хворих на туберкульоз легень із порушеннями функції зовнішнього дихання у залежності від типу специфічного процесу / О.М. Разнатовська, Н.С. Пухальська, О.А. Растворов, В.М. Хлистун // Запорізький медичний журнал. - 2008. - № 1. - С. 30-31].

Супутній хронічний бронхіт ускладнює перебіг захворювання та лікування хворих на туберкульоз легень: збільшуються терміни припинення бактеріовиділення і загоєння каверн, подовжується загальна тривалість лікування, збільшується кількість рецидивів та частота розвитку легеневого серця, що в цілому погіршує соціально-економічну і епідеміологічну ситуацію з туберкульозу. Все це зазвичай зумовлюється недостатньою ефективністю діагностики і лікування поєднання обох нозологій за рахунок комплексного порушення системного та локального імунітету, активацією оксидантно-антиоксидантних реакцій та морфологічних змін у слизовій оболонці бронхів, що супроводжують патологічний процес.

Потрапляння мікобактерії (МБТ) в організм призводить до активації захисних процесів, а особливо макрофагальної та Т-клітинної ланки. Під впливом CD4+ та CD8+ макрофаги, що активовані мікобактерією, стимулюють розвиток прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6 та TNF- α) на тлі активації неоклагенезу в дихальних шляхах [Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and their modulation by Mycobacterium tuberculosis antigens / m.a. Arias, A.E. Pantoja. G. Jaramillo et al. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. - 2007. - Vol. 49, № 2. - P. 272-279].

Активний синтез ІЛ-6 починається відразу після потрапляння в макроорганізм МБТ. По різноманіттю біологічної дії ІЛ-6 є одним із найбільш активних цитокінів, що приймає активну участь у реалізації імунної відповіді і запальної реакції. До функцій ІЛ-6 належить перехід попередників антигенспецифічних цитотоксичних Т-клітин в зрілі ефектори реакцій клітинного лізису, що має провідну роль при санації туберкульозних процесів. Крім того, ІЛ-6 має також властивості кофактора, який диференціює В-лімфоцити сприяє їх дозріванню і перетворенню в плазматичні клітини, що секретують імуноглобуліни. Цей же механізм є провідним компонентом у формуванні локального ендобронхіального захисту слизових оболонок дихальних шляхів при хронічних бронхітах.

У зв'язку з цим зрозумілою є цікавість до проблеми медикаментозного впливу на процеси, що сприятимуть активації фагоцитарної системи, цитотоксичним імунним механізмам, відновленню балансу інтерлейкінів, а особливо ІЛ-6, що, у наслідку, дасть пришвидшення елімінації збудника при хронічному бронхіті та сприятиме фізіологічному розрішенню запальної інфільтрації у хворих на ТБ.

Відомо багато способів, присвячених проблемі поєднання і лікування ТБ та хронічного бронхіту, проте близькими до заявленої корисної моделі є наступні: Патент України № 52292, А61К 35/00, затв. 25.08.2010, бюл. №16; Патент України № 40809, А61К 31/00, А61Р 11/12, А61Р 31/06, А61Р 37/02 затв. 27.04.2009, бюл. № 8, Патент України № 88102, А61В 10/00, затв. 25.02.2014, бюл. № 4.

Зокрема, спосіб лікування хворих на туберкульоз легень [Патент України № 52292, А61К 35/00, затв. 25.08.2010, бюл. № 16], який на фоні комплексної протитуберкульозної терапії передбачає додаткове призначення імунокорегуючого препарату - кагоцел протягом 4 тижнів, проте даний метод не враховує наявності у хворого туберкульозу легень у поєднанні з хронічним бронхітом.

Наступний спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень [Патент України № 40809, А61К 31/00, А61Р 11/12, А61Р 31/06, А61Р 37/02 затв. 27.04.2009, бюл. № 8] полягає у застосуванні щоденно у середніх добових дозах рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, стрептоміцину та бронхолітика іпратропіуму броміду + фенотеролу, який відрізняється тим, що хворим щоденно призначають ізофон та додатково у перші 3 місяці лікування - ердостеїн. Проте, даний винахід не ґрунтується на вивченні імунологічних особливостей медикаментозної корекції ТБ, а також у ньому передбачено наявності у хворого хронічного обструктивного захворювання легень, а не селективно хронічного бронхіту.

Близьким до корисної моделі, що заявляється, є спосіб діагностики розвитку та прогресування перибронхіального пневмосклерозу у хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний із хронічним бронхітом [Патент України № 88102, А61В 10/00, затв. 25.02.2014, бюл. № 4]. Проте, в даному способі описується лише спосіб діагностики процесів неколагенезу при інфільтративному ТБ у поєднанні з хронічним бронхітом, і не вказано на можливості патогенетично-обґрунтованої медичної корекції даних поєднаних нозологій.

Описані способи [Патент України № 52292, А61К 35/00, затв. 25.08.2010, бюл. № 16; Патент України № 40809, А61К 31/00, А61Р 11/12, А61Р 31/06, А61Р 37/02 затв. 27.04.2009, бюл. № 8; Патент України № 88102, А61В 10/00, затв. 25.02.2014, бюл. № 4] не повністю задовольняють потреби фтизіатрії та пульмонології, оскільки не передбачають цілеспрямованого впливу медичних середників на проти-інфекційний захист макроорганізму через активацію фагоцитарної системи у хворих на ТБ у поєднанні з хронічним бронхітом, що в нашому способі підтверджувалось дослідженням динаміки ІЛ-6 - одного з основних регуляторів процесу дозрівання антитілоутворюючих клітин і продукції ними імуноглобулінів та активаторів антиген специфічних цитотоксичних Т-клітин.

Задачею корисної моделі є покращення результатів лікування хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом та зменшення при цьому інвалідизуючих ускладнень.

В основу корисної моделі - Спосіб лікування хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом - поставлено задачу створення нового більш вдосконаленого способу медикаментозної корекції перебігу інфільтративного ТБ у поєднанні з хронічним бронхітом, шляхом додаткового призначення імуномодельючого препарату Ліастен "Ензим", що сприятиме посиленню імунної відповіді завдяки стимуляції функції макрофагів і нормалізації кількості Т-лімфоцитів.

Поставлена задача у запропонованій корисній моделі вирішується тим, що на тлі комплексної протитуберкульозної терапії (ізоніазидом, піразинамідом, етамбутолом та рифампіцином) хворих на інфільтративний туберкульоз при супутньому хронічному бронхіті, відповідно до корисної моделі додатково призначається імуномодулюючий препарат Ліастен двома курсами. Перший курс лікування - Ліастен у вигляді порошку для ін'єкції в дозі 2 мг, 5 ін'єкцій в/м з інтервалом 5 діб між ними; через 3 міс. - другий курс тривалістю 20 днів по 1 таб. 2 рази в день, повільно розсмоктуючи таблетку під язиком.

Ліастен належить до імуномодуляторів природного походження із широким спектром дії. Він являє собою фрагменти клітинної стінки лактобактерій. Стимулює функцію макрофагів і нормалізує кількість Т-лімфоцитів. Ліастен активує клітини моноцитарно-макрофагального ряду, фагоцитоз, підвищує активність лізосомальних ферментів, продукцію активних форм кисню, підсилює цитотоксичний ефект макрофагів стосовно пухлинних клітин. Препарат підсилює

синтез цитокінів, зокрема ІЛ-6, а також підвищує цитотоксичну активність природних клітин-кіллерів (NK).

Імуномодуюча активність Ліастену проявляється також здатністю зберігати ендокринну функцію тимусу та сприяти зниженню циркулюючих імунних комплексів. Активація клітин фагоцитарної системи призводить до стимуляції синтезу цитокінів, зокрема, ІЛ-6, що в свою чергу підвищує цитотоксичну активність макрофагів, NK, Т-лімфоцитів, активує процеси диференціації плазмочитів і синтезу ними імуноглобулінів. Всі вищеописані явища матимуть позитивний вплив на саногенетичні процеси ліквідації негативних наслідків як хронічного бронхіту, так і інфільтративного ТБ.

Отже, внаслідок такого комплексного підходу створено новий спосіб лікування хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом, що дозволить застосовувати адекватну випереджувальну лікувальну тактику, зможе скоротити термін госпіталізації, дозволить попередити розвиток незворотних, малокурабельних та інвалідизуючих ускладнень патології і покращить ефективність лікування пацієнтів, а значить і якість життя хворих.

Запропонований спосіб здійснювали наступним чином. З урахуванням матеріалів наказу МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. хворому призначали відповідне лікування інфільтративного туберкульозу: ізоніазид, піразинамід, етамбутол, рифампіцин, поряд із якими призначалася терапія імуномодуючим препаратом Ліастен двома курсами. Перший курс лікування - Ліастен у вигляді порошку для ін'єкції в дозі 2 мг, 5 ін'єкцій в/м з інтервалом 5 діб між ними; через 3 міс. - другий курс тривалістю 20 днів по 1 таб. 2 рази в день, повільно розсмоктуючи таблетку під язиком.

Приклад. Хворий С., 52 р. діагноз: вперше діагностований туберкульоз (04.06.2014) верхньої долі правої легені (інфільтративний) Дестр + МБТ + М - КО Рез0 ГІСТО Кат І Ког2 (14р). Хронічний бронхіт, фаза загострення, вторинний бронхообструктивний синдром. ВН ІІ за обструктивним типом.

При поступленні в крові - ШОЕ - 42 мм/год., лейкоцитоз, Hb-112 г/л. Рентгенологічно у верхній долі правої легені відзначається інтенсивне неоднорідне затемнення за рахунок вогнищево-інфільтративних тіней, які злиті з утворенням інфільтрату з розпадом до 1,0 см в діаметрі. Корінь правої легені інфільтрований. З даних анамнезу відомо, що пацієнта турбує кашель із виділенням мокроти протягом 8 років більше як 3 місяці кожного року. Сатурація кисню SpO₂-96 %. Дані комп'ютерної спірографії ОФВ1 - 76 %, ФЖЄЛ - 88 %, ОФВ1/ФЖЄЛ - 68 %. При фібробронхоскопії ендоскопічні ознаки запалення слизових оболонок дихальних шляхів характеризуються проявами вираженого катарального запалення. Титр ІЛ-6 у бронхоальвеолярному вмісті становив 129,19 пг/мл.

Враховуючи дані ознаки хворому на тлі стандартного комплексного лікування ТБ ізоніазидом, піразинамідом, етамбутолом, рифампіцином та бронхолітичною терапією іпратропіуму броміду + фенотерол по 2 інгаляції з рази в день курсом 2 тижні назначено Ліастен "Ензим" в дозі 0,002 г діючої речовини, перший курс лікування використовується 5 ін'єкцій в/м з інтервалом 5 діб між ними, другий курс через 3 міс. по 1 таб. 2 рази в день, повільно розсмоктуючи таблетку під язиком, триває 20 днів.

Наприкінці першого курсу лікування Ліастеном хворий відмітив покращення самопочуття, проте у хворого збереглась задишка експіраторного характеру. Рентгенологічно в динаміці зменшення явищ інфільтрації. Дані комп'ютерної спірографії ОФВ1 - 86 %, ФЖЄЛ - 94 %, ОФВ1/ФЖЄЛ - 73 %. Концентрація ІЛ-6 у бронхоальвеолярному вмісті на 14 добу становила 193,67 пг/мл.

На 90 добу після проведеного лікування рентгенологічно - значне розсмоктування вогнищ, залишаються незначні фіброзні зміни. Дані комп'ютерної спірографії ОФВ1 - 93 %, ФЖЄЛ - 97 %, ОФВ1/ФЖЄЛ - 79 %. Вміст ІЛ-6 у бронхоальвеолярному вмісті на 90 добу лікування становив 73,12 пг/мл. ШОЕ - 7 мм, Hb - 130 г/л.

Хворий виписаний зі стаціонару з діагнозом: вперше діагностований туберкульоз (04.06.2014) верхньої долі правої легені (інфільтративний) Дестр - МБТ - М - КО Рез0 ГІСТО Кат І Ког 2 (14р). Хронічний бронхіт, фаза ремісії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом, що включає застосування загальноприйнятих схем терапії з використанням ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу, рифампіцину, який **відрізняється** тим, що поряд із ними додатково призначається імуномодуючий препарат Ліастен двома курсами; перший курс лікування - Ліастен у вигляді порошку для ін'єкції в дозі 2 мг, 5 ін'єкцій в/м з інтервалом 5 діб між ними;

через 3 міс. - другий курс тривалістю 20 днів по 1 таб. 2 рази в день, повільно розсмоктуючи таблетку під язиком.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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