



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114982** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

**A61K 35/741** (2015.01)

**A61K 31/00**

A61P 11/00

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2016 10859</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Мазур Ольга Олександрівна (UA),</b> <b>Плаксивий Олександр Григорович (UA),</b> <b>Калуцький Ігор В'ячеславович (UA),</b> <b>Яковець Кароліна Іванівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>28.10.2016</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.03.2017</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ</b> <b>ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ</b> <b>ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"</b> <b>МОЗ УКРАЇНИ,</b> пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.03.2017, Бюл.№ 6</b>	

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУЇТ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу шляхом призначення стандартного курсу терапії. Додатково до стандартного курсу терапії призначають мультипробіотичний препарат Симбітер.

**UA 114982 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до оториноларингології, і може бути використана в клініці для місцевого та системного лікування хронічного гнійного верхньощелепного синуїту з цукровим діабетом 1-го типу.

Хронічні гнійні синуїти належать до найбільш поширених захворювань в отоларингології (Адилова Г.М.; Ведунова М.В. та ін). Проблема хронічного гнійного верхньощелепного синуїту (ХГВС) стосується не тільки отоларингологів, а цукровий діабет (ЦД) перестав бути проблемою лише ендокринологів (Пальчун В.Т.; Лопатин А.С). В літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про особливості перебігу патології ЛОР-органів у хворих на ЦД 1-го типу, аналіз яких свідчить про необхідність поглибленого вивчення клініки, патогенезу та принципів лікування гнійних захворювань приносних пазух (ППН) на фоні ЦД 1-го типу (Адилова Г.М.; Ніколаєва Н.В.; Оленович О.А.).

Як відомо, обмінні процеси в організмі за умов ЦД зазнають істотних змін, впливаючи на адаптаційні можливості організму та визначаючи ступінь його імунореактивності (Гаркави Л.Х.; Оленович О.А.; Fitosi K.). За сучасними уявленнями, у хворих на хронічний гнійний синуїт з супутнім ЦД 1-го типу формується аутоагресія, проявом якої служить хронічний характер хвороби і виражена ендогенна інтоксикація (Ведунова М.В.; Лейдерман І.Н.; Рязанцев С.В.; Шано В.П.). Одним із шляхів боротьби з такими інфекціями є застосування пробіотиків - живих мікробів, зокрема лактобактерій (ЛБ), які можуть поставати як альтернатива або доповнення до антимікробних препаратів (Мельников О.Ф.). Провідна роль у формуванні дисбіозу кишківника належить порушенню популяційного рівня біфідо-, лакто- і еубактерій (Дранник Г.І.).

В останні роки набуло поширення використання пробіотичних препаратів при лікуванні осіб з різними запальними та алергічними захворюваннями (Дранник Г.І.; Коваленко Н.К.; Мазанкова Л.Н.).

Доведено, що відновлення природного мікробіоценозу має імуностимулюючу дію, яка посилює компенсаторні механізми імунологічного захисту організму (Лопатин А.С.; Коваленко Н.К.)

Прототипом корисної моделі є спосіб лікування хронічного гнійного верхньощелепного синуїту [Пат. № 10663 U, МПК А61Р 11/00, Спосіб лікування хронічного гнійного верхньощелепного синуїту / Калущий І.В., Плаксивий О.Г., Левицька С.А.; Заявник Буковинський державний медичний університет, заяв. № u200505256 від 02.06.2005, опубл. 15.11.2005, бюл. № 11], в якому призначають комплексне лікування (стандартний курс терапії), до якого входить імунomodulatory тіотриазолін.

Недоліком прототипу-способу є те, що не враховано супутню патологію цукровий діабет 1-го типу, який призводить до дисбіозу кишечника та ендогенної інтоксикації.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт з цукровим діабетом 1-го типу шляхом додаткового до стандартного курсу терапії призначення мультипробіотичного препарату Симбітер.

Спільними ознаками корисної моделі та прототипу є призначення стандартного курсу терапії.

Відмінними ознаками корисної моделі від прототипу є, що додатково до стандартного курсу терапії призначають мультипробіотичний препарат Симбітер.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: хронічний гнійний верхньощелепний синуїт, пробіотики, цукровий діабет.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

У хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт з цукровим діабетом 1-го типу формується дисбіоз кишечника, основним чином II ступеня, за рахунок дефіциту автохтонних облигатних біфідо- і лактобактерій та зростання популяційного рівня факультативних умовно патогенних анаеробних та аеробних мікроорганізмів; та розвивається ендогенна інтоксикація, пов'язана з дисфункцією імунної системи та зниженням загальної резистентності організму, що підтверджується динамікою змін інтегральних гематологічних коефіцієнтів та молекул середньої маси; зниження неспецифічної імунорезистентності відбувається за рахунок мікрофагальної ланки на фоні дефіциту специфічного імунного захисту.

Дослідження було проведено для 26 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт з ЦД 1-го типу середнього ступеня тяжкості в стадії загострення у віці від 19 до 42 років, з яких 16 хворих отримували стандартний курс терапії з включенням в комплекс лікування мультипробіотичного препарату Симбітер (основна група), 10 хворих отримували аналогічний стандартний курс терапії без пробіотика (контрольна група). Всім пацієнтам було проведено стандартне отоларингологічне обстеження, ендовідеориноскопію, рентгенографію ППН, загальний аналіз крові та сечі, аналіз крові для спектрофотометричного визначення молекул середньої маси (МСМ). Для оцінки адаптаційного і загального реактивного потенціалу хворих

використані інтегральні гематологічні коефіцієнти: лейкоцитарний індекс (ЛІ), модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації Б.А. Рейса (ЛІІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ (ЛІШЗЕ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ)=індекс резистентності (ІР), ядерний індекс ступеня інтоксикації (ЯІ), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ) або нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ) та інші.

Для визначення інформативності показників реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів (НГ) визначали ступінь порушень кожного показника, що у сукупності з іншими характеризує імунний статус хворого та реактивну відповідь НГ. Інтегральні гематологічні індекси розраховувались за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми.

Бактеріологічними і мікологічними методами проведено обстеження вмісту порожнини товстої кишки. Результати враховували тільки в тих випадках, коли термін від взяття свіжого матеріалу до його бактеріологічного дослідження був не більше двох годин. Для росту і розмноження мікроорганізмів використовували оптимальні поживні середовища для кожного таксону.

Виділення та ідентифікація життєздатних (колонієутворюючих) мікроорганізмів проводили загальновідомими методами встановлення відповідних до кожного мікроба характеристик: морфології, тинкторіальних особливостей, характеру росту на твердих і рідких середовищах, процесів обміну (біохімічних властивостей), антигенної структури та чутливості до антибіотичних препаратів.

Верифікацію діагнозу цукровий діабет 1-го типу ендокринологи здійснювали із використанням критеріїв, запропонованих комітетом експертів ВООЗ. Всі пацієнти знаходились у стадії субкомпенсації захворювання. Встановлено, що у всіх досліджуваних хворих перебіг захворювання розгортався на фоні підвищеного вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну  $A1cHb$  ( $10 \pm 0,92$ ). У 3-х обстежених тривалість "захворювання до включення в дослідження була менше п'яти років ( $3,48 \pm 0,76$  року), у 9 осіб діабет тривав 6-10 років ( $7,92 \pm 0,76$  року), а в 14 осіб діабет тривав понад 10 років ( $17,30 \pm 1,14$  року).

Для визначення рівня МСМ була використана скринінг-методика Н.І. Габриеляна (1985). 1 мл сироватки венозної крові обробляли 0,5 мл 10 % розчину трихлороцтової кислоти, потім центрифугували 30 хв при швидкості 3000 об/хв. Супернатант розчиняли дистильованою водою у співвідношенні 1:10 і при довжині хвилі 254 нм на спектрофотометрі СФ - визначали вміст МСМ в умовних одиницях.

Одержані цифрові результати клінічних, мікробіологічних, біохімічних та імунологічних досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики. Визначали середню арифметичну та її похибку ( $M \pm t$ ). Достовірність відмінностей між середніми величинами вибірково проводили з використанням t-критерію Стюдента. Різниці середніх і відносних частот вважали достовірними при рівні довірчої ймовірності ( $p < 0,05$ ). Опрацювання результатів дослідження виконували за допомогою програмного продукту Statistica for Windows 5.0 (StatSoft, USA).

Динаміку суб'єктивних та об'єктивних даних до та після лікування оцінювали за такими критеріями: погіршення носового дихання, виділення з носа, головний біль, погіршення загального самопочуття, біль у проекції пазух, стан носового дихання, зміни слизової оболонки порожнини носа, характер вмісту носових ходів, характер промивної рідини гайморових пазух, що вказано у таблиці 1.

Таблиця 1

## Динаміка суб'єктивних даних до та після лікування

Скарги	Групи хворих	
	Хворі на ХГСВ з ЦД-1 типу, що отримували пробіотик (n=16)	Хворі на ХГСВ з ЦД-1 типу, лікування без пробіотика (n=10)
До лікування		
Погіршення носового дихання	16 (100,0 %)	10 (100,0 %)
Виділення з порожнини носа:	16 (100,0 %)	10 (100,0 %)
Гнійні	2 (13,3 %)	1 (10,0 %)
слизово-гнійні	8 (53,3 %)	6 (60,0 %)
слизові	5 (33,3 %)	3 (30,0 %)
Головний біль	10 (66,7 %)	7 (70,0 %)
Біль в ділянці проекції верхньощелепної пазухи	12 (80,0 %)	7 (70,0 %)

Продовження таблиці 1

Погіршення загального самопочуття: зниження працездатності підвищення температури тіла	7 (46,7 %) 5 (33,3 %)	6 (60,0 %) 3 (30,0 %)
Погіршення нюху	7 (46,7 %)	4 (40,0 %)
Після лікування (10-а доба)		
Погіршення носового дихання	3 (20,0 %)	4 (40,0 %)
Виділення з порожнини носа:	3 (20,0 %)	4 (40,0 %)
гнійні	-	1 (10,0 %)
слизово-гнійні	1 (6,7 %)	2 (20,0 %)
слизові	2 (13,3 %)	1 (10,0 %)
Головний біль	2 (13,3 %)	1 (10,0 %)
Біль в ділянці проекції верхньощелепної пазухи	2 (13,3 %)	1 (10,0 %)
Погіршення загального самопочуття: зниження працездатності підвищення температури тіла	1 (6,7 %)	2 (20,0 %)
Погіршення нюху	2 (13,3 %)	1 (10,0 %)
Після лікування (3 місяці)		
Погіршення носового дихання	4 (26,7 %)	4 (40,0 %)
виділення з порожнини носа	2 (13,3 %)	4 (40,0 %)
Головний біль	1 (6,7 %)	2 (20,0 %)
Біль в ділянці проекції верхньощелепної пазухи	2 (13,3 %)	3 (30,0 %)
Погіршення загального самопочуття зниження працездатності підвищення температури тіла	2 (13,3 %)	2 (20,0 %) 1 (10,0 %)
Погіршення нюху	-	-

При проведенні рентгенологічного дослідження у 18 хворих виявлено інтенсивне гомогенне затемнення у верхньощелепній пазусі, у 8 - патологічні зміни з рівнем рідини. Усім хворим на ХГВС із ЦД 1-го типу проведене мікробіологічне дослідження вмісту товстого кишечника.

Отримані дані вказували на те, що у хворих зменшений популяційний рівень у порожнині товстої кишки біфідобактерій, пептострептококів та ентерококів. Відомо, що біфідобактерії та лактобактерії для організму людини мають виняткове значення у функціонуванні мікробної екосистеми "макроорганізм-мікробіота". Зменшення у порожнині товстої кишки кількості біфідобактерій і лактобактерій, а також пептострептококів та ентерококів призводить до зростання популяційного рівня у порожнині товстої кишки патогенних (ентеротоксигенних ешерихій) та умовно патогенних ентеробактерій - протеїв, а також контамінації останньої ентеропатогенними ешерихіями та умовно патогенними ентеробактеріями роду *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella* та іншими бактеріями, які досягають високого популяційного рівня.

Так, знижується роль і значення у мікроекології та екосистемі "мікробіота-макроорганізм" біфідобактерій, пептострептококів, ентерококів.

На цьому фоні зростає роль і значення в екосистемі патогенних *E. Coli* Hly+, ентеропатогенних ешерихій, протеїв, стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що при ХГВС з ЦД 1 типу середнього ступеню важкості у всіх хворих формується кишковий дисбактеріоз або дисбіоз, основним чином II ступеня (78 %) у 20 хворих та III ступеня (22 %) у 6 пацієнтів за рахунок елімінації та вираженого дефіциту автохтонних життєво корисних бактерій, що негативно впливає на його перебіг. При ХГВС без супутньої патології у більшості хворих 17 (85 %) - також формується дисбіоз кишечника I ступеня, а у 3 хворих (15 %) дисбіотичних змін не виявлено.

Результати мікробіологічного дослідження вмісту товстого кишечника при ХГВС з ЦД 1-го типу до та після лікування з застосуванням пробіотичного препарату Симбітер наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати мікробіологічного дослідження вмісту товстого кишечника при ХГВС з ЦД 1-го типу до та після лікування

Висіяні мікроорганізми	Хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу (з пробіотиком) (n=16)		Хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу (без пробіотика) (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	Кількість випадків			
Загальна кількість кишкової палички ( $<10^6$ - $2 \times 10^8$ )	10	2	9	8
Умовно патогенні мікроорганізми ( $>10^4$ )	11	2	10	7
Гемолізуюча кишкова паличка (E. coli Hly <sup>+</sup> )	2	0	2	1
Стафілококи ( $>10^4$ )	4	0	2	1
Кишкова паличка зі слабо вираженими ферментативними якостями (E. coli Lae <sup>-</sup> )	5	1	5	3
Біфідобактерії ( $<10^8$ )	9	1	7	5
Гриби роду Кандида ( $>10^3$ )	3	-	3	2
Лактобактерії ( $<10^6$ )	13	2	8	5

При аналізі змін інтегральних показників основних популяцій імунокомпетентних клітин периферичної крові у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу встановлено статистично достовірні відмінності у порівнянні з показниками хворих на ХГВС без супутньої патології.

Так, ЛПІ у пацієнтів на фоні ЦД 1-го типу підвищується в 1,7 разу, що на наш погляд, пов'язано з достовірним зниженням числа еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів, помірним зниженням лімфоцитів на фоні підвищення сегментоядерних нейтрофілів. Зниження кількості еозинофільних лейкоцитів, що мають дезінтоксикаційну функціональну спрямованість, та лімфоцитів розглядається як ознака пригнічення імунітету. Показник ІСНМ зростає в 1,5 разу, вказуючи на інтенсивність запального процесу та зниження неспецифічної імунорезистентності, за рахунок, переважно, мікрофагальної ланки.

Показник ІСНМ зростає в 4 рази, що свідчить про наростання аутоінтоксикації та порушенні імунологічної реактивності у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу.

На фоні зниження ЛПІ зростає нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт або ІСНЛ, що вказує на зниження неспецифічної імунорезистентності, за рахунок, переважно, мікрофагальної ланки за ЦД 1-го типу.

Зміни інтегральних гематологічних показників лейкоцитів периферичної крові та молекул середньої маси у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу до і після лікування із застосування пробіотика показують достовірно позитивний вплив Симбітеру на перебіг захворювання, що наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Зміни інтегральних гематологічних показників лейкоцитів периферичної крові та молекул середньої маси у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу до і після лікування із застосування пробіотика

Показник	Хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу (основна група) (лікування з пробіотиком) (n=16)		Хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу (контрольна група) (лікування без пробіотика) (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Лейкоцитарний індекс (ЛІ)	0,64±0,04	0,56±0,02	0,64±0,04	0,60±0,02
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ)	2,96±0,13	1,78±0,05	2,96±0,13	2,14±0,8
Індекс зсуву лейкоцитів: (ІЗЛ)	2,14±0,14	1,92±0,16	2,14±0,14	1,98±0,22
Індекс співвідношення лейкоцитів та ШЗЕ (ІЛШЗЕ)	1,32±0,27	1,68±0,58	1,32±0,27	1,56±0,34

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ)=індекс резистентності (ІР)	3,87±0,35	4,32±0,26	3,87±0,35	4,14±0,22
Загальний індекс (ЗІ)	5,18±0,43	6,00±0,84	5,18±0,43	5,7±0,56
Ядерний індекс (ЯІ)	0,33±0,01	0,07±0,01	0,33±0,01	0,14±0,12
Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ)=НЛ коефіцієнт	2,98±0,18	2,56±0,24	2,98±0,18	2,72±0,44
Індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ)	21,37±1,02	16±0,42	21,37±1,02	18±0,78
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ)	56,32±3,51	12,0±1,14	56,32±3,51	32±1,12
Молекули середньої маси (МСМ)	0,51±0,04	0,39±0,04	0,51±0,04	0,46±0,02

Пригнічення мікрофагальної імунореактивності у хворих на фоні ЦД 1-го типу, ймовірно, визначає дефект протиінфекційного імунітету, характерний для цього типу захворювання.

У хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу рівень МСМ становив (0,51±0,04 ум. од) та був вірогідно вищим, ніж у хворих на ХГВС без супутньої патології (p<0,001), що також свідчить про виражену ендогенну інтоксикацію у даній категорії пацієнтів.

Отримані результати лікування з системним використанням пробіотика Симбітер у комплексній терапії хворих на ХГВС з ЦД 1 типу за клінічними, бактеріологічними показниками, змінами інтегральних гематологічних показників лейкоцитів периферичної крові та МСМ показують ефективність його лікувальної дії при комплексному використанні не тільки за рахунок безпосереднього впливу на умовно патогенну мікрофлору, а й за рахунок зниження показників ендогенної інтоксикації та стимуляції факторів неспецифічної резистентності.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Хворому на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу призначають стандартний курс терапії з додатковим включенням в комплекс лікування мультипробіотичного препарату Симбітер.

Приклади практичного використання корисної моделі.

Хворого на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1 -го типу пролікували за допомогою запропонованого способу.

Отримані результати лікування з використанням пробіотика Симбітер у комплексній терапії за клінічними даними, бактеріологічними показниками, змінами інтегральних гематологічних показників лейкоцитів периферичної крові та МСМ показали його ефективність не тільки за рахунок безпосереднього впливу на умовно патогенну мікрофлору, а й за рахунок зниження показників ендогенної інтоксикації та стимуляції факторів неспецифічної резистентності.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно лікувати хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу, що підтверджується клінічними даними, динамічними змінами показників адаптаційного і реактивного потенціалу та відновленням біоценозу слизової оболонки товстого кишечника.

### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу шляхом призначення стандартного курсу терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до стандартного курсу терапії призначають мультипробіотичний препарат Симбітер.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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