

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до отоларингології.

Актуальність предмету винаходу пов'язана зі значною розповсюдженістю захворюваності на хронічний тонзиліт (ХТ) серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, можливістю розвитку ускладнень з боку серця та нирок при загостреннях ХТ та недостатньою ефективністю існуючих способів лікування даної патології.

Існує спосіб консервативного лікування ХТ у дорослих, що включає введення хворим антибактеріальних та десенсибілізуючих препаратів, полівітамінів, аскорутину, та здійснення фізіотерапевтичних засобів на ділянку піднебінних мигдаликів (УФВ або КУФ), а також призначення протизапальних препаратів, зокрема аспірину (Попа В.А. Хронический тонзиллит. -Кишинев: Штинца, 1984.- С.99-102). Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки він не забезпечує нормалізацію імунологічних показників у хворих на ХТ, і тому у частини пацієнтів потім виникають рецидиви захворювання.

Відомий також спосіб консервативного лікування ХТ у дорослих шляхом введення імуноактивних препаратів з групи гормонів тимусу та їхніх аналогів, зокрема левамизолу або тималіну (Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита. -Киев: Здоровья, 1999. -122с.). Цей спосіб забезпечує покращення імунологічних показників у хворих на ХТ, однак у частини пацієнтів можлива активація аутоімунних реакцій, що несприятливо впливає на організм хворих. Крім того, повторні курси введення антибіотиків обумовлюють розвиток дисбактеріозу.

Існує спосіб консервативного лікування ХТ у дорослих за допомогою введення хворим в якості антибактеріального препарату ципрофлоксацину (комерційна назва - цифран), оскільки препарати групи фторхінолонів, до яких відноситься ципрофлоксацин, не викликають дисбактеріозу. В якості імуноактивного препарату вводили хворим тимоген - препарат, який не містить у своєму складі баластних білків і тому не викликає посилення аутоімунних реакцій (Фролов В.М., Деменков В.Р. Опыт сочетанного применения цифрана и тимогена при хроническом тонзиллите в период обострения и его влияние на иммунные показатели у больных //Журнал ушных, носовых и горловых болезней. -1997. -№1. -С.33-27.).

Але цей спосіб не забезпечує швидкої ліквідації місцевих запальних явищ у піднебінних мигдаликах, тому він потребує подальшого удосконалення.

Відомий спосіб консервативного лікування ХТ у дорослих, що включає введення ципрофлоксацину в якості антибактеріального препарату, тимогену як імуноактивного засобу та амізону - препарату, який володіє протизапальними та антиоксидантними властивостями (Деклараційний патент України №49678 - Спосіб лікування загострень хронічного тонзиліту. -Опубл. 16.09.2002р. Бюл. №9).

Однак, цей спосіб недостатньо ефективний, тому що у частини хворих на ХТ зберігається зниженою природна антиінфекційна резистентність (ПАР), а також тривалий астеничний або астено-невротичний синдром, що потребує додаткового лікування. У патогенетичному плані це сприяє подальшому розвитку загострень ХТ.

Тому був розроблений спосіб консервативного лікування ХТ у дорослих шляхом призначення хворим ципрофлоксацину, тимогену, амізону та манаксу (Деклараційний патент України №59726 А МПК⁷ А61К35/78. - Спосіб лікування загострень хронічного тонзиліту у дорослих. -Опубл. 15.09.2002р. -Бюл. №9). Даний спосіб найбільш ефективний з існуючих, тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих не досягається тривала ремісія захворювання.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу консервативного лікування ХТ у дорослих, зниження ймовірності подальшого розвитку загострень ХТ, шляхом додаткового введення глутаргіну, який володіє антиоксидантами, гепатозахисними, детоксикуючими та мембраностабілізуючими властивостями.

Пропозиція щодо включення глутаргіну в комплекс консервативного лікування ХТ у дорослих базується на вперше встановленні авторами винаходу в експериментальних умовах, а потім підтвердженій у клініці закономірності, що манакс, тимоген та глутаргін при одночасному введенні виявляють взаємно-потенціюючий ефект та обумовлюють посилення протизапального ефекту. Отже, введення глутаргіну патогенетичне обґрунтовано і забезпечує посилення, як імуномодуючого ефекту, так і протизапальної дії.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Дорослим хворим у комплексі консервативного лікування ХТ призначають ципрофлоксацин по 250мг 2 рази на добу усередину, тимоген по 100мкг внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 діб, амізон по 0,25г 3-4 рази на добу усередину протягом 7-10 діб поспіль, манакс по 90мг 3 рази на добу усередину протягом 10-15 діб та додатково глутаргін усередину по 0,25-0,5г 3-4 рази на добу протягом 10-15 діб поспіль.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи дорослих хворих з діагнозом ХТ у віці від 18 до 36 років - основна (56 осіб), яка отримувала лікування згідно до заявленого способу, та група зіставлення (58 осіб), які лікувалися відповідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи обстежених були рандомізовані за статтю, віком обстежених хворих, тривалістю хвороби, частотою загострень патологічного процесу в ротоглотці.

При співставленні результатів клінічного обстеження хворих обох груп було встановлено, що до початку лікування в обох групах відмічалася однотипова клініка загострення ХТ, яка характеризувалася синдромом загального токсикозу (слабкість, нездужання, пропасниця, головний біль, ломота у всьому тілі) та місцевими проявами з боку ротоглотки (наявність болю у горлі, гіперемії та набряку піднебінних мигдаликів, болісності або чутливості підщелепних лімфатичних вузлів, казеозних пробок у лакунах піднебінних мигдаликів).

Під впливом заявленого способу лікування у хворих основної групи відмічена чітка позитивна динаміка клінічних показників, яка характеризувалася ліквідацією як загальнотоксичних, так і місцевих проявів загострення ХТ. При використанні відомого способу-прототипу у хворих групи зіставлення була також відмічена позитивна динаміка клінічних показників, однак менш виражена, ніж при використанні заявленого способу (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів консервативного лікування ХТ у дорослих на динаміку клінічних показників ($M \pm m$)

| Клінічні показники | Групи обстежених хворих | Р |
|--------------------|-------------------------|---|
|--------------------|-------------------------|---|

| | основна (n=56) | зіставлення (n=58) | |
|--|-------------------------|---------------------------|-------|
| Тривалість збереження симптомів (дів): | | | |
| пропасниці | 2,7±0,2 | 4,9±0,25 | <0,05 |
| загальної слабкості | 3,5±0,3 | 6,8±0,25 | <0,05 |
| нездужання | 3,6±0,25 | 7,2±0,3 | <0,05 |
| головного болю | 2,7±0,15 | 4,9±0,3 | <0,05 |
| ломоти в усьому тілі | 2,5±0,15 | 5,1±0,3 | <0,05 |
| зниження апетиту | 2,4±0,2 | 4,9±0,3 | <0,05 |
| болю в горлі | 3,1±0,2 | 4,6±0,2 | <0,05 |
| гіперемії слизової оболонки ротоглотки | 4,1±0,25 | 6,6±0,3 | <0,05 |
| набряку піднебінних мигдаликів | 4,2±0,3 | 6,9±0,25 | <0,05 |
| болісності підщелепних лімфовузлів | 5,1±0,25 | 7,3±0,3 | <0,05 |
| казеозних пробок у лакунах піднебінних мигдаликів | 4,7±0,3 | 6,9±0,35 | <0,05 |
| Частота астеничних проявів в періоді реконвалесценції (абс. і %) | $\frac{5}{8,9 \pm 1,1}$ | $\frac{11}{19,0 \pm 1,5}$ | <0,01 |

З таблиці 1 видно, що під впливом заявленого способу консервативного лікування ХТ, в основній групі хворих відмічається суттєве скорочення тривалості збереження як загальнотоксичних, так і місцевих симптомів захворювання. Дійсно, в першій групі обстежених тривалість збереження пропасниці відносно другої групи скорочувалася в середньому на 2,2±0,1 дні (P<0,05), загальної слабкості - на 3,3±0,15 дні (P<0,05), нездужання - на 3,6±0,2 (P<0,05), головного болю - на 2,2±0,1 дні (P<0,05), ломоти у всьому тілі - на 2,6±0,15 дні (P<0,05), зниження апетиту - на 2,5±0,1 (P<0,05). Таким чином, під впливом заявленого способу лікування вірогідно знижалася тривалість збереження загальнотоксичного синдрому в основній групі хворих із ХТ. Крім того, у хворих основної групи відмічено також суттєве прискорення ліквідації місцевого запального процесу в ротоглотці, а саме гіперемії слизової оболонки ротоглотки - на 2,5±0,2 дні (P<0,05), набряку піднебінних мигдаликів - на 2,7±0,2 дні (P<0,05), болісності підщелепних лімфатичних вузлів - на 2,2±0,15 дні (P<0,05), болю в горлі - на 1,5±0,1 дні (P<0,05), збереження казеозних пробок у лакунах мигдаликів - на 2,2±0,2 дні (P<0,05).

За даними диспансерного обстеження, в періоді реконвалесценції астеничні прояви (слабкість, підвищена стомлюваність, дратівливість) мали місце в 2,2 рази частіше та зберігалися більш тривало у хворих другої групи (P<0,01).

Отже, отримані дані свідчать, що заявлений спосіб консервативного лікування ХТ у дорослих хворих має суттєві переваги відносно існуючого способу - прототипу, оскільки він обумовлює прискорення ліквідації загальнотоксичного синдрому та місцевих запальних явищ у ротоглотці, а також зниження частоти розвитку астеничного синдрому в періоді реконвалесценції.

Для вивчення патогенетичних особливостей заявленого способу консервативного лікування ХТ у дорослих нами були також вивчені деякі лабораторні показники, а саме концентрація "середніх молекул" (СМ) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та бактеріологічні показники виділень із лакун піднебінних мигдаликів (наявність та кількісні характеристики мікрофлори).

До початку лікування у хворих обох груп відмічалася підвищення концентрації СМ та ЦІК, значне зростання кількості колоній мікроорганізмів у виділеннях із лакун піднебінних мигдаликів, причому у хворих переважали патогенні мікроорганізми (Strept. pyogenes та Staph. aureus), які складали 93,2±4,5% у першій групі та 92,8±4,6% у хворих другої групи (таблиця 2).

Після завершення лікування в основній групі хворих концентрація ЦІК знизилася до верхньої межі норми в 1,5 рази відносно вихідного рівня, СМ - в 5,2 рази. У групі зіставлення рівень ЦІК знизився в 1,2 рази, СМ - в 2,3 рази, причому відносно основної групи ці показники зберігалися відповідно в 1,2 (ЦІК) та 2,2 рази (СМ) вище (P<0,01). Проведене лікування забезпечило в основній групі хворих зниження кількості колоній мікроорганізмів у виділенні із лакун піднебінних мигдаликів у 14 разів, тоді як у групі зіставлення - лише в 4,3 рази (див. таблицю 2)

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів
консервативного лікування ХТ на деякі лабораторні показники (M±m)

| Вивчені лабораторні показники | Групи обстежених | | P |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| ЦІК, г/л | $\frac{3,1 \pm 0,12}{2,03 \pm 0,09}$ | $\frac{3,08 \pm 0,11}{2,47 \pm 0,08}$ | >0,1 <0,01 |
| СМ, г/л | $\frac{3,49 \pm 0,14}{0,67 \pm 0,08}$ | $\frac{3,38 \pm 0,12}{1,44 \pm 0,08}$ | >0,1 <0,01 |
| Кількість колоній на 0,05мл виділень з лакун | $\frac{237 \pm 12}{17 \pm 2}$ | $\frac{228 \pm 14}{53 \pm 3}$ | >0,1 <0,01 |
| % патогенних мікроорганізмів | $\frac{93,3 \pm 4,5}{5,7 \pm 1,0}$ | $\frac{92,9 \pm 4,6}{28,7 \pm 2,2}$ | >0,1 <0,01 |

Примітка: в чисельнику дані до початку лікування, в знаменнику - після його завершення.

Таким чином, заявлений спосіб консервативного лікування ХТ патогенетично обґрунтований, оскільки він сприяє зменшенню кількості СМ та ЦІК у сироватці крові та суттєвому зниженню кількості бактерій особливо патогенних, у лакунах піднебінних мигдаликів. Тому спосіб корисний для практичної медицини. Він не потребує коштовних та дефіцитних ліків, добре переноситься хворими. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 137 гривень на 1 хворого. Глутаргін є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною, не викликає побічних ефектів, і тому може широко використовуватися в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора С., 34 років, хворіє на ХТ протягом останніх п'яти років, загострення тонзиліту відмічаються 2-3 рази на рік. Останнє загострення почалося 2 дні тому. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, ломоту у всьому тілі, біль у горлі, який посилювався при ковтанні, головний біль, підвищену температуру тіла.

При огляді: загальний стан хворої середньотяжкий, температура тіла 38,2°C, відмічається суттєве збільшення (до 1,5-2 см у діаметрі) та болісність підщелепних лімфатичних вузлів. Піднебінні мигдалики гіпертрофовані, гіперемовані, набряклі, в лакунах казеозні пробки біло-сірого кольору. Пульс 105 уд/хв, задовільних якостей. АТ 125/80 мм рт.ст. Серце - тони ритмічні, помірно приглушені. У легенях - жорстке дихання, хрипів немає.

Ан. крові клінічний: Ер. - $3,37 \times 10^{12}/л$, Hb - 137 г/л, КРП - 0,9, Л. - $9,3 \times 10^9/л$, е - 2, п - 6, с - 62, л - 26, м - 4; ШОЕ - 20 мм/год. Ан. сечі - без патології. Концентрація ЦІК - 3,13 г/л, СМ - 2,91 г/л. При бактеріологічному дослідженні з виділень лакун виділено *Str. pyogenes* у чистій культурі, 220 колоній на 0,05 мл виділень.

Клінічний діагноз: хронічний тонзиліт у фазі загострення, середньотяжкий перебіг.

Хворій було призначено лікування відповідно до заявленого способу, а саме - цiproфлoксацин по 250 мг 2 рази на добу усередину протягом 7 діб, тимоген по 100 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 діб, амізон по 0,25 г 3 рази на добу усередину після їжі протягом 7 діб поспіль, манакс по 90 мг 3 рази на добу усередину протягом 10 діб поспіль та додатково глутаргін по 0,25 г 3 рази на добу протягом 10 діб поспіль.

Під впливом заявленого способу консервативного лікування стан та самопочуття хворої суттєво покращилися. Тривалість збереження пропасниці склала 2 дні, загальної слабкості, нездужання, головного болю, ломоти у всьому тілі, зниження апетиту та болю в горлі - біля 3 діб, набряку та болісності підщелепних лімфовузлів - 5 діб, казеозних пробок у лакунах піднебінних мигдаликів - 6 діб. Хвора одужала протягом тижня з початку лікування, досягнута стійка ремісія ХТ. У періоді реконвалесценції астеничних проявів не було. При повторному вивченні лабораторних показників на 10-ту добу, тобто в день завершення лікування, було встановлено, що концентрація ЦІК у обстеженої знизилася до 2,04 г/л, СМ - до 0,64 г/л, з боку загального аналізу крові - нормалізувалася кількість лейкоцитів ($6,5 \times 10^9/л$) та показник ШОЕ (8 мм/год). При бактеріологічному дослідженні мазків з поверхні та з лакун піднебінних мигдаликів - ріст патогенних мікроорганізмів відсутній.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити стійкість та тривалість досягнутої ремісії ХТ, загострень патологічного процесу не було, загальний стан хворої та її самопочуття весь термін диспансерного нагляду були задовільними.

Приклад 2

Хворий Г., 39 років, хворіє протягом останніх 6 років на ХТ. Загострення патологічного процесу в піднебінних мигдаликах відмічаються 3-4 рази на рік. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, біль у горлі, що посилювався при ковтанні, головний біль, зниження апетиту, ломоту у всьому тілі. Загострення ХТ почалося 2 дні тому.

При огляді: загальний стан хворого середньотяжкий, температура тіла 38,6°C. Пульс 100 уд/хв, ритмічний, задовільних якостей АТ 130/80 мм рт.ст. Тони серця помірно приглушені, ритмічні. Піднебінні мигдалики збільшені у розмірах, відмічається їх набряк, у лакунах - казеозні пробки білого кольору. Відмічається збільшення та болісність підщелепних лімфатичних вузлів.

Ан. крові клінічний: Ер. - $3,22 \times 10^{12}/л$, Hb - 133 г/л, Л. - $10,4 \times 10^9/л$, е - 2, п - 5, с - 65, л - 24, м - 4; ШОЕ - 28 мм/год. Ан. сечі - без патології. ЦІК - 3,03 г/л, СМ - 2,81 г/л. При бактеріологічному дослідженні виділень із лакун піднебінних мигдаликів виділена чиста культура *Str. pyogenes* (гемолітичного стрептококу), 225 колоній на 0,5 мл виділень.

Клінічний діагноз: хронічний тонзиліт у фазі загострення, середньотяжкий перебіг захворювання.

Хворому Г., було призначено лікування відповідно до заявленого способу, яке включало введення цiproфлoксацину по 250 мг 2 рази на добу усередину протягом 7 діб, тимогену по 100 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 діб, амізону по 0,25 г 4 рази на добу усередину після їжі протягом 10 діб, манаксу по 90 мг 3 рази на добу усередину протягом 15 діб поспіль та додатково глутаргін по 0,5 г 4 рази на добу протягом 15 діб поспіль.

Під впливом заявленого способу лікування загальний стан хворого та його самопочуття суттєво покращилися вже на третю добу від початку проведення лікування. Загальнотоксичний синдром ліквідувався протягом 4 діб, місцеві запальні явища в ротоглотці - протягом 5 діб. Стійка клінічна ремісія досягнута на шосту добу від початку лікування.

У періоді реконвалесценції астеничних проявів не відмічено. При повторному вивченні лабораторних показників на 10-ту добу з початку лікування, було встановлено, що загальна концентрація ЦІК у хворого Г. знизилася до 2,07 г/л, показник СМ - до 0,68 г/л. Відмічена також нормалізація картини периферійної крові, а саме, зниження загальної кількості лейкоцитів до $6,5 \times 10^9/л$ та ШОЕ - до 12 мм/год. При бактеріологічному дослідженні мазків з поверхні та із лакун піднебінних мигдаликів патогенної мікрофлори не виділено.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити стійкість та тривалість досягнутої ремісії ХТ. За цей період загострень патологічного процесу у ротоглотці не відбувалося, загальний стан хворого та його самопочуття залишалися задовільними.

Отже, заявлений спосіб консервативного лікування ХТ у дорослих має суттєві переваги відносно способу-прототипу. Він не потребує дефіцитних та коштовних ліків, патогенетично обґрунтований, добре переноситься хворими, немає протипоказань. При використанні заявленого способу не відмічено небажаних побічних ефектів від введення глутаргину хворим із загостренням ХТ.

Тому заявлений спосіб консервативного лікування ХТ у дорослих може бути рекомендований для широкого використання в умовах оториноларингологічних відділень та в амбулаторно-поліклінічній практиці.