



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77740 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 36/18
A61P 1/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А

1

(21) 20040706316
(22) 29.07.2004
(24) 15.01.2007
(46) 15.01.2007, Бюл. №1, 2007р.
(72) Дикий Ігор Леонідович, Козько Володимир
Миколайович, Великоданов Геннадій Львович, Бон-
даренко Андрій Володимирович
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ
(56) UA A63671 15.01.2004
UA A51894 15.12.2002
UA A24760 23.06.1997

2

(57) 1. Спосіб корекції мікробіоценозу кишечника у
хворих на гострий вірусний гепатит А, що включає
призначення препарату для відновлення мікро-
флори, який **відрізняється** тим, що як останній
призначають препарат рослинного походження
альтан.
2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що аль-
тан призначають внутрішньо у дозі по 0,01г тричі
на добу за 15-20 хвилин до прийому їжі протягом
1-2 місяців у залежності від тяжкості захворюван-
ня.

Винахід відноситься до медицини, а саме до
способів лікування інфекційних хвороб і може бути
використаний у комплексній терапії хворих на гос-
трий вірусний гепатит А.

Підходи до медикаментозної терапії вірусних
гепатитів суттєво змінювались протягом останньо-
го часу: від принципу „надлишкової“ терапії до
відмови від більшості препаратів і обмеження ліку-
вання дієтою та режимом. За сучасними уявлен-
нями у зв'язку з раннім спонтанним закінченням
інфекційного процесу при гострих вірусних
гепатитах А необхідність використання
противірусної терапії, зокрема призначення
препаратів інтерферону, недоцільне. Сьогодні
програма лікування хворих на гострий вірусний
гепатит А (ГА) обмежується методами

Відомо, що у хворих на ГА у порожнині кишеч-
нику створюються сприятливі умови для розвитку
мікроекологічних порушень, активації умовно пато-
генних мікроорганізмів у товстій кишці внаслідок
порушень функціонального стану печінки, жовчо-
виділення, морфофункціональних розладів шлун-
ку, підшлункової залози і кишок, порушень секре-
торно-ферментативної діяльності шлунково -
кишкового тракту. Порушення мікрофлори кишеч-
нику у хворих на ГА з одного боку, обмеженість
медикаментозного лікування з іншого, обумовлю-
ють доцільність корекції порушень мікробіоценозу
[1].

„Золотим стандартом“ у сучасній терапії і
профілактиці порушень мікробіоценозу є застосу-
вання препаратів, що регулюють нормальну мік-
рофлору кишечника - пробіотиків. Для підвищення
ефективності патогенетичної терапії хворих на ГА
у практичній медицині рекомендується застосу-
вання бактерійних препаратів [2].

Однак, незважаючи на досить широке викори-
стання пробіотиків, зокрема бактерійних препара-
тів, вони загалом не виправдали покладених на
них надій через ряд суттєвих недоліків, що обме-
жують їх ефективність: специфічно обмежена ан-
тагоністична активність штамів, які використовую-
ються у виробництві; вузький спектр дисбіотичної
корекції препаратів; залежність від кількості життє-
здатних мікробних клітин, що містяться у препара-
ті; нестандартність відносної частки мікроорганізмів
препарату в міжмікробних взаємодіях;
поліфакторність впливу екзо - і ендогенних чинни-
ків на долю різних співчленів пробіотика; залеж-
ність ефекту від адгезивної спроможності мікроор-
ганізмів.

Зазначені недоліки обумовлені принциповими
обмеженнями, пов'язаними зі швидкою елімінаці-
єю штамів, що вводяться в агресивне середовище.
Бактеріологічний ефект, що іноді спостерігається,
по суті науково необґрунтований і статистично
недостовірний. Штами бакпрепаратів здатні фіксу-
ватися лише на суворо визначених рецепторах
слизових, конкуруючи у боротьбі за сайти адгезії.

(19) UA (11) 77740 (13) C2

Незважаючи на те, що *in vitro* були визначені антимікробні метаболіти пробіотиків, залишається не з'ясованим, чи мають вони яку-небудь дію *in vivo*. В даний час не відомий жодний мікроорганізм або комбінація мікроорганізмів, включених до складу пробіотичного препарату, що мали б таку ж широку специфічність та багатофункціональність, що і звичайна нормальна мікрофлора, і могли б перешкоджати колонізації патогенів [3].

У деяких препаратах, виготовлених на основі лактобацил, міститься лактоза, і тому їхнє введення може призвести до ще більшого порушення абсорбції. Крім того, препарати на основі лактобацил і біфідобактерій протипоказані при інтолерантності лактози, тому що можуть викликати надмірний ріст грампозитивних бактерій, що призведе до збільшення метаболічного D-лактат-ацидозу в результаті вуглеводного обміну бактерій [4].

Можливий перенос плазмід резистентності від бактерій пробіотиків до патогенної й умовно патогенної флори. Було продемонстровано перенос плазмід з *Lactobacillus reuteri* на *Streptococcus faecium*, а також з *S.faecium* на *S.faecalis* [3]. Збільшення кількості резистентних до ванкоміцину ентерококів може бути викликане пероральним використанням бактеріальних препаратів. Відомі випадки виникнення епідемій, викликаних мультирезистентними *S.faecium*, що має здатність передавати стійкість до ванкоміцину іншим грампозитивним мультирезистентними бактеріями [5]. Доведено передачу плазмід резистентності до тетрацикліну від *Bacillus cereus* до *Bacillus subtilis*, а також перенос резистентності між *Clostridium difficile* і *B.subtilis* в обох напрямках, при цьому плазмідна ДНК виявлена не була [6].

Відзначалися поодинокі випадки виникнення ендокардиту, менінгіту, пневмонії і сепсису при введенні лактобацил [7, 8]. Описані випадки виникнення бактеріємії в результаті введення *B.subtilis* у звичайних дозуваннях [9].

Найбільш близьким за результатом, що досягається, до заявленого є спосіб відновлення мікрофлори кишечника у хворих на вірусні гепатити, згідно з яким рекомендується прийом полікомпонентного капсульного пробіотика біфіформ, який містить у своєму складі *Bifidobacterium longum* та *Enterococcus faecium* для корекції порушень мікробіоценозу у кишечнику [10]. Зазначений спосіб вибраний в якості прототипу.

До недоліків відомого способу можна віднести всі наведені вище твердження щодо низької ефективності, а у деяких випадках і шкідливості, пробіотиків, зокрема бактерійних препаратів з вмістом біфідобактерій.

Одним із важливих моментів у терапії хворих на гострий вірусний ГА мусить бути проведення заходів щодо захисту слизової оболонки кишечника від розвитку умовно-патогенних мікроорганізмів і ефективне відновлення мікробіоценозу.

Загальний вплив на мікрофлору з метою створення несприятливих умов для умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів і сприятливих для домінування нормофлори є більш науково виправданим.

В основу винаходу поставлено задачу створення способу корекції мікробіоценозу кишечника у хворих на гострий вірусний гепатит А, в якому, шляхом використання препарату рослинного походження альтан у терапевтично ефективних дозах, досягається відновлення мікрофлори за рахунок пригнічення росту патогенних мікроорганізмів і створення умов для розвитку корисної мікрофлори, причому зазначений препарат практично нетоксичний при тривалому вживанні, не має побічної дії, стабільний при зберіганні в умовах кімнатної температури.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі корекції мікробіоценозу кишечника у хворих на гострий вірусний гепатит А, що включає призначення препарату для відновлення мікрофлори, винаходом передбачено використання у якості останнього препарату рослинного походження альтан.

Згідно з винаходом альтан призначають внутрішньо у дозі по 0,01г тричі на добу за 15-20хв. до прийому їжі протягом 1-2 місяців у залежності від тяжкості захворювання.

Альтан - новий вітчизняний препарат рослинного походження, який містить комплекс біологічно активних речовин, отриманих із шишок вільхи клейкої та вільхи сірої [11]. Відомо, що альтан має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протизапальні, репаративні властивості і призначений для використання у якості противиразкового препарату.

Авторами вперше виявлено, що при вживанні альтану спостерігається нормалізація лакто- та біфідофлори кишечника. Імовірно це досягається за рахунок того, що альтан має антагоністичну дію по відношенню до патогенних та умовно патогенних бактерій, що приводить до підвищення колонізаційної переваги лакто- та біфідофлори в біоценозі кишечника.

Встановлений авторами факт, що альтан стимулює відновлення мікробіоценозу кишечника, зокрема у хворих на гострий вірусний гепатит А, не є очевидним і не відомий з джерел інформації.

Експериментальним шляхом було встановлено оптимальну терапевтично ефективну дозу альтану на один прийом, періодичність та тривалість прийому препарату.

Спосіб корекції мікробіоценозу кишечника у хворих на гострий вірусний гепатит А, що заявляється, призначений для використання у лікуванні гострого вірусного гепатиту А на фоні базисної терапії, яка звичайно включає дієту, замісну терапію (полівітамінні комплекси, рибоксин), напівліжковий режим хворого, проведення детоксикації при наявності вираженого інтоксикаційного синдрому.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

При розробці та обґрунтуванні способу, який пропонується, було обстежено 30 хворих на жовтяничну форму ГА віком від 17 до 45 років. Діагноз ГА був поставлений на підставі клініко-епідеміологічних даних, результатів біохімічного та серологічного обстеження у випадку виявлення імуноглобуліну М (IgM) до вірусу ГА. Для виключення мікст-гепатитів паралельно проводили тес-

тування сироватки крові на наявність маркерів гепатитів В та С. Довільним чином хворі були поділені на дві групи. Лікування першої групи проводили на фоні базисної терапії з використанням запропонованого способу, а друга (контрольна група) одержувала лише базисну терапію, яка включала дієту (стіл № 5), режим (напівліжковий), проведення детоксикації при наявності вираженого інтоксикаційного синдрому та проведення замісної терапії (полівітамінні комплекси, рибоксин). По часу госпіталізації, тяжкості хвороби, віковому, статевому складу обидві групи були рівноцінні. Популяційний рівень мікрофлори в порожнині тов-

стої кишки хворих вивчався бактеріологічним методом. Обстеження проводилось двічі: при надходженні до стаціонару та через 10 днів після початку проведення терапії. Популяційний рівень мікрофлори виражали в десяткових логарифмах колонієутворюючих одиниць в 1г випорожнень ($\lg[KYO/r]$). Кількісні та якісні порушення стану мікрофлори кишечника при бактеріологічному дослідженні фекалій до початку терапії не мали різниці в обох групах, та спостерігались в усіх хворих. Показники бактеріологічного стану, біоценозу кишечника через 10 днів після початку лікування наведені у таблиці.

Таблиця

Бактеріологічний стан біоценозу кишечника хворих через 10 днів після лікування

Показники бактеріологічного дослідження мікрофлори товстої кишки, $\lg[KYO/r]$	Дослідна група (базисна терапія + альтан) n=15	Контрольна група (базисна терапія) n=15	Достовірність, Р
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10,4±0,9	8,0±0,5	<0,05
<i>Lactobacterium</i> spp.	8,9±0,5	6,9±0,5	<0,05
<i>Escherichia coli</i> lac+	7,7±0,2	7,5±0,3	>0,05
<i>Escherichia coli</i> lac-	2,1±0,8	4,8±0,3	<0,05
<i>Escherichia coli</i> lac±	5,2±0,3	5,8±0,3	>0,05
<i>Candida albicans</i>	2,3±0,4	4,4±0,2	<0,05
<i>Staphylococcus</i> spp.	2,1±0,5	4,2±0,2	<0,05
<i>Streptococcus</i> spp.	5,8±0,3	6,3±0,3	>0,05
Умовно - патогенні мікроорганізми родини <i>Enterobacteriaceae</i>	1,9±0,8	3,9±0,6	<0,05

Дані таблиці свідчать про те, що при застосуванні альтану у хворих спостерігалась виражена тенденція до відновлення мікрофлори кишечника, у порівнянні з контрольною групою хворих, яка виражалась у підвищенні кількісного рівня корисної аутохтонної флори (біфідобактерій та лактобацил) та елімінації умовнопатогенних мікроорганізмів на відміну від базисної терапії. При оцінці стану мікробіоценозу товстого кишечника у хворих, які отримували альтан, не відзначено негативного впливу препарату на аутохтонну флору. У хворих, які отримували терапію з використанням заявленого способу, спостерігались достовірно більш високі показники біфідо- та лактофлори, які суттєво відрізняються від контрольної групи. Тенденція до зниження кількісного вмісту спостерігається при вивченні складу кокової та іншої флори. Кількісна та складова структура ешерихій значно відрізняється при застосуванні запропонованого способу від базисної терапії. Однак у частини пацієнтів, яким був призначений альтан, продовжували виділятися, хоча в значно менших кількостях, гриби роду *Candida*.

Отриманні результати свідчать про можливість використання альтану у комплексному лікуванні хворих на ГА з метою корекції порушень мікробіоценозу кишечника, профілактики виникнення бактеріальних ускладнень і формування хронічних інфекційних процесів в шлунково-кишковому тракті та гепатобіліарній системі.

Приклад 2

Хвора Х., 17 років була госпіталізована в Обласну клінічну інфекційну лікарню м.Харкова

(ОКІЛ) на жовтяничний колір шкіри та склер. Під час огляду стан хворої задовільний, шкіра та склери жовтяничного забарвлення. При пальпаторному дослідженні черевної порожнини виявлена збільшена печінка, яка виступала до 1,5см з-під ребра. Сеча - темна, кал - білий. У хворої діагностовано ГА, жовтяничну форму, середньої тяжкості. При дослідженні клінічного аналізу крові виявлені помірна лейкопенія ($4,1 \times 10^9/l$), нейтропенія (п.я. - 1%, с.я. - 43%), лімфоцитоз (40%), моноцитоз (10%); прискорена ШОЕ (33мм/год). При біохімічному дослідженні: сулемова проба 1,62мл; тімоллова проба 25,0од.; АлАт - 4,14ммоль/л; білірубін загальний 97мкмоль/л, прямий - 67, непрямий - 30. Починаючи з першого дня перебування в стаціонарі хворій разом з базисною терапією, до якої входили дієта №5, ліжковий режим, полівітамінні комплекси, згідно з заявленим способом був призначений альтан по 1т. (0,01г) х 3 рази на добу.

На фоні терапії, що проводилась, на 4 день лікування зник тупий біль в правому підреб'ї, нормалізувалось забарвлення сечі та калу. Під впливом лікування на 8 день від початку терапії відбулось зниження рівня білірубину до 28мкмоль/л, зник жовтяничний колір склер та нормалізувалась у розмірах печінка. На 14 день біохімічні показники нормалізувались (білірубін 19мкмоль/л та АлАт 0,34ммоль/л). При бактеріологічному дослідженні фекалій на дисбактеріоз на 10 день було відмічено корекцію стану мікрофлори: *Bifidobacterium* spp. - 9,8-10,2 $\lg[KYO/r]$; *Lactobacterium* spp. - 6,4-6,3 $\lg[KYO/r]$; *E. coli* lac+ - 5,2-6,0 $\lg[KYO/r]$; *E. coli* lac- - 2,9-0 $\lg[KYO/r]$; *S.*

aureus - 2,0-1,0 Ig[KYUO/r]; Streptococcus spp. - 1,0-2,3 Ig[KYUO/r]. Умовно патогенних бактерій з родини ентеробактерій не було знайдено. На 15 день від початку лікування хвора була виписана із стаціонару.

Приклад 3

Хвора Р., 45 років, поступила до ОКІЛ м. Харкова на 11-й день хвороби зі скаргами на підвищення температури до 37,2°C, біль голови, слабкість, нудоту, блювоту до 2-х разів на добу відразу після їжі, біль у правому підребер'ї, жовтяничне забарвлення шкіри, темну сечу, світлий кал. Під час огляду стан задовільний. Шкіра та склери жовтяничного забарвлення. При пальпації черевної порожнини печінка виступає до 2,0см з-під ребра, м'яка, помірно болюча; селезінка - не пальпується. Сеча темна, кал світлий. В клінічному аналізі крові лейкопенія ($5,1 \times 10^9/\text{л}$), нейтропенія (п.я. - 5%, ся. - 54%), моноцитоз (14%); ШОЕ 27мм/год. Біохімічні показники крові: сулемова проба - 1,58мл; тімоллова проба 7,0од.; АлАт - (1:6) 25ммоль/л. Білірубін загальний - 76мкмоль/л, прямий - 56, непрямої - 20. У хворобі було діагностовано ГА, жовтяничну форму з синдромом холестази, середньої тяжкості. З моменту госпіталізації призначена базисна терапія, до якої входили дієта № 5, ліжковий режим, полівітамінні комплекси, і, згідно з заявленим способом, альтан по 1 т. (0,01г) х 3 рази на добу. В результаті здійсненого лікування на 12 день зникло забарвлення шкіри, зменшилась "жовтяниця" склер. В біохімічних показниках знизився показник білірубину до 29мкмоль/л (12 - прямий, 17 - непрямої); АлАт - 2,76ммоль/л. При бактеріологічному дослідженні фекалій на дисбактеріоз (від 2,10 та 13,10) було визначено тенденцію до нормалізації стану кишкової мікрофлори: Bifidobacterium spp. - (8,7-9,4) Ig[KYUO/r]; Lactobacterium spp. - 6,2-6,7 Ig[KYUO/r]; E. coli lac+ - 3,2-4,8 Ig[KYUO/r]; E. coli lac- - 5,9-0 Ig[KYUO/r]; Candida albicans - 3,2-1,8 Ig[KYUO/r]; Streptococcus spp. - 1,0-2,3 Ig[KYUO/r]. Умовно-патогенних бактерій з родини ентеробактерій не було знайдено.

Таким чином, заявлено новий спосіб корекції мікробіоценозу кишечника у хворих на гострий вірусний гепатит А, шляхом призначення для відновлення мікрофлори вітчизняного препарату ро-

слинного походження альтан, який практично не має протипоказань, нетоксичний, не має ульцерогенної та алергічної дії. Ефективність заявленого способу доведено у клінічній практиці.

Джерела інформації

1. Наумова О.В., Белова Е.Е., Хабазова Г.И. Микрофлора кишечника и желчи у больных с воспалительными заболеваниями гепатобилиарной системы // Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция: Респ. сб. науч. тр. - Горький, 1988. - С.36-45.
2. Смирнов В.В. Антибиотики и/или пробиотики: размышления и факты // Лікування та діагностика. - 1998. - № 2. - С.8-10.
3. Вандерплас И. Использование пробиотиков в клинической практике: миф и реальность. - Брюссельский университет, Бельгия, 1997. - 21с.
4. Mason P.D. Metabolic acidosis due to D-lactate // British Medical Journal. - 1986. -V.292. - P.1105-1106.
5. Edmond M.B., Ober J.F., Weibbaum D.L. et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium bacteremia: Risk factors for infection // Clinical Infectious Diseases. - 1995. - V.20. - P.1126-1133.
6. Bernhard K., Scherempff H., Goebel W. Bacteriosin and Antibiotic Resistance Plasmids in Bacillus cereus and Bacillus subtilis // Journal of Bacteriology. - 1978. -V. 133. - P. 897-903.
7. Sussman J.I., Baron E.J., Goldberg S.M. et al. Clinical Manifestations and Therapy of Lactobacillus Endocarditis: Report of a case and Review of the Literature // Reviews of Infectious Diseases. - 1986. - V.8. - P.771-776.
8. Rahman M. Chest infection caused by Lactobacillus casei ss rhamnosus // British Medical Journal. - 1982. - V.284. - P.471-472.
9. Richard V., Van der Auwera P., Snoeck R. et al. Nosocomial Bacteremia Caused by Bacillus Species // Eur. J. Microbiol. Infect. Dis. - 1988. - V.7. - P.783-785.
10. Саєнко Т.Є., Сидорчук І.І., Сокол А.М. Спосіб відновлення мікрофлори кишечника у хворих на вірусні гепатити // Винахідництво та раціоналізаторство в Буковинській державній медичній академії, 2000-2002. - Чернівці, 2002. - С.76.
11. UA, 24760, А, 25.12.1998.