



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **37070** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
A61K 35/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МІКРОПЕЙЗАЖУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А З ЛЕГКИМ ТА СЕРЕДНЬОТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ХВОРОБИ

1

(21) u200809176

(22) 14.07.2008

(24) 10.11.2008

(46) 10.11.2008, Бюл.№ 21, 2008 р.

(72) КОЗЬКО ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, UA,
КОПІЙЧЕНКО ЯРОСЛАВА ІГОРІВНА, UA, БОНДА-
РЕНКО АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, СОХАНЬ
АНТОН ВАСИЛЬОВИЧ, UA, ПЕНЬКОВ ДМИТРО
БОРИСОВИЧ, UA

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, UA

2

(57) Спосіб корекції мікропейзажу товстої кишки у хворих на вірусний гепатит А з легким та середньотяжким перебігом хвороби, який включає призначення в стандартну терапію пребіотику, який **відрізняється** тим, що хворим з легким перебігом хвороби на тлі стандартної терапії призначають препарати лактулози в дозі 10-15 мл 3 рази на добу впродовж 3 тижнів, а хворі з середньотяжким перебігом хвороби отримують альтан в дозі 10 мг 3 рази на добу з препаратами лактулози в дозі 10-15 мл 3 рази на добу впродовж 3 тижнів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до інфекційних хвороб, і може бути використаною в корекції мікропейзажу товстої кишки у хворих на вірусний гепатит А з легким та середньотяжким перебігом хвороби.

Клінічні прояви вірусного гепатиту А (ВГА), його перебіг та ускладнення тісно пов'язані з порушеннями взаємодії гепатоцитів з мікробною екосистемою кишок. При змінах біоценозу кишок виділяється значна кількість токсинів умовно-патогенних мікробів (УПМ), ослабляється детоксикація токсичних метаболітів, які утворюються у процесі травлення. Це збільшує навантаження на печінку та призводить до виникнення метаболічних і структурних змін у гепатоцитах. Підвищення в останній час відсотку зловиясних форм, перебігів із затяжною реконвалесценцією, формування холестатичного варіанту, рецидивів, розвитку аутоімунних гепатитів та ускладнень з боку органів шлунково-кишкового тракту визначає необхідність подальшого удосконалення методів терапії та профілактики ускладнень.

Клінічний досвід свідчить про те, що використання загальноприйнятого лікування не забезпечує надійного терапевтичного ефекту. Тому пошук нових засобів і методів патогенетичного лікування хворих на ВГА є одним з основних завдань сучасної інфектології.

Для корекції мікробіологічних порушень найбільш часто застосовуються бактерійні препарати-

пробіотики, які мають в своєму складі живі мікроорганізми, що сприятливо діють на стан мікробіоценозу кишок [Бережної В.В., Крамарев С.А., Шунько Е.Е. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции// Здоровье женщины. - 2004. - №1(17). - С.134-139].

Проте в останні роки стали частіше відмічати зниження ефективності при їх застосуванні, розвиток побічних дій, нестабільність лікування. Доказано, що незважаючи на авірулентність пробіотичної мікрофлори в препаратах, деякі її представники здатні в ряді випадків набувати агресивних властивостей.

Останнього часу для корекції мікропейзажу кишок застосовують пребіотики, що являють собою біфідогенні речовини, здатні селективно збільшувати в кишечнику популяцію фізіологічних бактерій. Важливими функціями пребіотиків є пригнічення росту УПМ, інактивація їх токсичних метаболітів, зниження рН кишечника та ін. [Саєнко Т.Є., Сокол А.М., Сидорчук І.І. Микроекологія кишечника у хворих на вірусний гепатит А і коригування її препаратом біфіформ// Матеріали наук.-практ. конф. і Пленуму Асоціації інфекціоністів України «Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб». - Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. - С.53-54].

Одним із ефективних пребіотиків є лактулоза. Лактулоза - синтетичний полісахарид, похідний лактози. Препаратами лактулози є: нормазе, лак-

(13) **U**(11) **37070**(19) **UA**

тувіт, лактофільтрум, дюфалак та ін. Вона не розчинюється і не усмоктується в тонкій кишці, поступає в товсту кишку в незмінному вигляді, де під дією цукролітичної кишкової мікрофлори гідролізується до коротколанцюгових жирних кислот - оцтової, молочної, масляної, пропіонової. 95-99% кислот абсорбуються у товстій кишці та потрапляють до загального кровообігу [Маевская М.В. Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000. - №5. - С.21-25].

Так, наприклад, відомий спосіб лікування ВГА у дітей препаратом лактофільтрум. Встановлено, що у 76% дітей за 5-7 днів терапії зникали симптоми інтоксикації, прояви холестатичного синдрому, зменшувалися розміри печінки, значно знижувалися рівні білірубину та АЛТ у крові [Крамарев С.О., Шпак І.В., Большакова Л.А. Вивчення ефективності препарату «Лактофільтрум» у дітей, хворих на гострий вірусний гепатит А// Мистецтво лікування. - 2006. - №7(033). - С.66-67].

Відомий також спосіб лікування хворих на ВГА альтаном. Включення в традиційну терапію хворих на ВГА препарату альтан позитивно впливає на відновлення мікрофлори та нормалізацію імунного гомеостазу. Запропоновано його застосування як засобу впливу на повноту видужання і корекцію змінених функцій організму [Бондаренко А.В., Великоданов Г.Л. Використання альтану для корекції мікроекологічних порушень кишечника у хворих на вірусний гепатит А// Медицина сегодня и завтра. - 2005. - №1. - С.80-83].

Даний спосіб лікування ВГА є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу способів лікування ВГА.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі корекції мікропейзажу товстої кишки у хворих на вірусний гепатит А з легким та середньотяжким перебігом хвороби, який включає призначення в стандартну терапію пребіотику, згідно з корисною моделлю, хворим з легким перебігом хвороби на тлі стандартної терапії призначають препарати лактулози в дозі 10-15мл 3 рази на добу в перебігу 3 тижнів, а хворі з середньотяжким перебігом хвороби отримують альтан в дозі 10мг 3 рази на добу з препаратами лактулози в дозі 10-15мл 3 рази на добу в перебігу 3 тижнів.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що призначення комплексу препаратів лактулози та альтану дозволяє ефективно корегувати мікропейзаж товстої кишки у хворих на вірусний гепатит А з легким та середньотяжким перебігом хвороби.

Ефективність способу, що заявляється, встановлена експериментально.

Залежно від проведеного лікування хворих на ВГА поділено на 4 групи.

До першої групи увійшло 20 пацієнтів з легким перебігом ВГА. Вони одержували стандартну терапію, яка включала: постільний режим до сечового кризу з поступовим його розширенням в залеж-

ності від тяжкості хвороби; дієту №5а, 5 зі зростанням калоражу від 2000ккал/добу до 3000ккал/добу; добовий об'єм рідини складав 40-50мл/кг маси тіла хворого, симптоматична терапія (ентеросорбенти, жовчогонні препарати, мембраностабілізатори).

Другу групу склав 41 хворий з легким перебігом хвороби, які на тлі стандартної терапії одержували препарати лактулози (нормазе, лактувіт, дюфалак).

В третю групу увійшло 20 хворих, з середньотяжким перебігом хвороби, яким призначалася лише стандартна терапія, яка включала: постільний режим до сечового кризу з поступовим його розширенням в залежності від тяжкості хвороби; дієту №5а, 5 зі зростанням калоражу від 2000ккал/добу до 3000ккал/добу; добовий об'єм рідини складав 40-50мл/кг маси тіла хворого, симптоматична терапія (ентеросорбенти, дезінтоксикаційна інфузійна терапія, жовчогінні препарати, мембраностабілізатори).

В четверту групу увійшло 27 хворих, з середньотяжким перебігом хвороби, які отримували на тлі стандартної терапії препарати лактулози та альтан. За віком, статтю, супутньою патологією групи були репрезентативні. Суттєвих кількісних та якісних відмінностей в бактеріограмах першої та другої, а також третьої і четвертої груп на початку лікування не було виявлено.

Препарати лактулози усі хворі приймали в дозі 10-15мл 3 рази на добу на протязі 3 тижнів. Альтан (Борщівський хіміко-фармацевтичного заводу) приймали в дозі 0,01г тричі на добу за 15-20хв. до прийому їжі. Термін застосування препарату залежав від виразності клінічних проявів хвороби та бактеріологічних проявів порушення мікрофлори. При легкій формі хвороби, частіше визначався нормобіоценоз, коли відсутні зміни мікробіоти, та дисбактеріозі 1-го ступеня, коли ці зміни не виражені, без вегетації УПМ, тому альтан не призначався. При середньотяжкій формі переважав дисбіоз 2-го і 3-го ступенів, які характеризуються перш за все вираженим розростанням УПМ, альтан призначався на 3 тижні.

При бактеріологічному дослідженні, проведеному на 20-21 день перебування в стаціонарі, виявлено, що у хворих 1-ої та 3-ої груп бактеріограма фекалій змінювалася не достовірно. У хворих 2-ої групи, відмічалось підвищення рівня біфідо-, лактобактерій та нормальних штамів кишкової палички, УПМ були відсутні. Побічних дій при прийомі препаратів не було зареєстровано. У хворих 4-ої групи відмічалась нормалізація показників ешеріхій при незначному зниженні рівнів біфідо- та лактобактерій. УПМ виділялись в незначних кількостях, переважно у хворих, які мали дисбактеріоз 3 ступеня (20 пацієнтів - 42,6%).

Таким чином, заявлено новий спосіб корекції мікробіоти кишечника у хворих на ВГА. Експериментальним шляхом розроблені схеми призначення препаратів в залежності від тяжкості перебігу хвороби. Запропоновано хворим з легким перебігом хвороби призначати на тлі стандартної терапії препарати лактулози в дозі 10-15мл 3 рази на добу на протязі 3 тижнів. Хворим з середньотяжким перебігом хвороби на тлі стандартної терапії ре-

комендуємо призначати комплекс препаратів лактулози та альтану. Препарати лактулози в дозі 10-15мл 3 рази на добу на протязі 3 тижнів, альтан по 10мг 3 рази на добу 3 тижні.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хвора Х., 28 років, перебувала у гепатологічному відділенні з діагнозом гострий вірусний гепатит А (анти-HAV IgM), жовтянична форма, середньої тяжкості, затяжний перебіг. Поступила зі скаргами на підвищення температури тіла до 37,5°C, зниження апетиту, нудоту, тяжкість у правому підребер'ї, болі у надчеревній ділянці, метеоризм, загальну слабкість, жовтяницю шкіри та склер, потемніння сечі. Захворіла за шість днів до надходження до лікарні, коли температура тіла підвищилася до 38,5°C, з'явилися остуда, болі у м'язах, загальна слабкість, знизився апетит. Через день турбували болі у надчеревній ділянці, тяжкість у правому підребер'ї, нудота, метеоризм. Через два дні потемніла сеча, через п'ять днів з'явилася жовтяниця. Анамнез життя без особли-

востей. Під час об'єктивного дослідження з'ясовано: стан середньої тяжкості. Свідомість ясна. Шкірні покрови, видимі слизові оболонки, склери жовтяничні, чисті. Серце та легені без особливостей. Живіт м'який, під час пальпації болісний в надчеревній ділянці, правому підребер'ї. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 2см, поверхня печінки гладка, край закруглений, чутливий під час пальпації. Селезінка виступає з-під краю реберної дуги на 1см. Сеча темна. Випорожнення ахолічні.

Лабораторні дані: Клінічний аналіз крові: еритроцити - $4,16 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 132г/л, КП - 0,9, лейкоцити - $4,6 \cdot 10^9/л$, еозинофіли - 4%, п/яд. нейтрофіли - 2%, сегменти - 43%, лімфоцити - 46%, моноцити - 5%, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) - 9мм/год, тромбоцити - $190 \cdot 10^9/л$. В клінічному аналізі сечі знайдений білірубін +++. Печінкові проби: АлАТ - 4,8 ммоль/ (г*л), загальний білірубін - 152 мкмоль/л, прямий - 106 мкмоль/л, непрямий - 48 мкмоль/л.

Таблиця 1

Склад мікрофлори фекалій

Мікроорганізми, Ig КУО/г фекалій	при надходженні	через 3 тижні
Загальна кількість нормальної кишкової палички	7,40	7,41
Кишкова паличка зі слабковираженими ферментативними властивостями	5,46	5,28
Біфідобактерії	8,62	8,48
Лактобактерії	6,34	6,85
Мікроби роду протею	4,18	4,00
Ентерокок	6,22	6,64
Гриби роду Candida	3,89	3,26

При УЗД виявлені ознаки гепатиту, спленіту.

Методом ІФА виявлений анти-HAV IgM

Проведене лікування: п/ліжковий режим; стіл №5а, 5; 5% р-н глюкози 800мл в/в крап. - 6 днів; 5% р-н аскорбінової кислоти 2мл в/в - 10 днів; 2% р-н рибоксину 10мл в/в - 10 днів; 2% р-н папаверину 2мл в/м - 10 днів; карсил 2табл. Зр/доб. - 10 діб.

Після проведеного лікування стан хворої покращився, симптоми інтоксикації зникли на 16 день захворювання, жовтяниця шкіри та склер - на 30 день. Нормалізація розмірів печінки зареєстрована на 32 день, а біохімічних показників - на 50 день. Зберігалися прояви дисбактеріозу кишок.

Приклад 2. Хвора Б., 32 років, перебувала у гепатологічному відділенні з діагнозом гострий вірусний гепатит А (анти-HAV IgM), жовтянична форма, середньої тяжкості. Поступила зі скаргами на підвищення температури тіла до 37,7°C, зниження апетиту, нудоту, тяжкість у правому підребер'ї, запор, помірну жовтяницю шкіри та склер, свербіння шкіри, загальну слабкість, потемніння сечі. Захворіла за тиждень до надходження до лікарні, коли підвищилася температура тіла

до 38°C, з'явилися остуда, загальна слабкість, знизився апетит. Через 3 дні турбували тяжкість у правому підребер'ї, нудота, потемніла сеча, по-світлішали випорожнення. Ще через день з'явилася жовтяниця. Анамнез життя без особливостей. Під час об'єктивного дослідження виявлено: стан середньої тяжкості. Свідомість ясна. Шкірні покрови, видимі слизові оболонки, склери жовтяничні, чисті. Серце та легені без особливостей. Живіт м'який, під час пальпації чутливий в надчеревній ділянці, правому підребер'ї. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 2,5см, поверхня печінки гладка, край закруглений, чутливий під час пальпації. Селезінка виступає з-під краю реберної дуги на 0,5-1см. Сеча темна. Випорожнення ахолічні.

Лабораторні дані: Клінічний аналіз крові: еритроцити - $4,28 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 134г/л, КП - 0,9, лейкоцити - $4,5 \cdot 10^9/л$, еозинофіли - 4%, п/яд. нейтрофіли - 1%, сегменти - 47%, лімфоцити - 32%, моноцити - 16%, ШОЕ - 12мм/год, тромбоцити - $200 \cdot 10^9/л$. В клінічному аналізі сечі знайдений білірубін ++. Печінкові проби: АлАТ - 4,7 ммоль/ (г*л), загальний білірубін - 203 мкмоль/л, прямий - 88 мкмоль/л, непрямий - 115 мкмоль/л.

Таблиця 2

Склад мікрофлори фекалій

Мікроорганізми, Ig КУО/г фекалій	при надходженні	через 3 тижні
Загальна кількість нормальної кишкової палички	7,22	8,46
Кишкова паличка зі слабковираженими ферментативними властивостями	5,80	4,64
Біфідобактерії	8,46	10,02
Лактобактерії	6,12	7,48
Мікроби роду протею	4,22	-
Цитробактер	4,27	-
Ентерокок	6,34	7,92
Гриби роду Candida	2,44	2,26

При УЗД виявлені ознаки гепатиту, спленіту.

Методом ІФА виявлений анти-HAV IgM.

Проведене лікування: п/ліжковий режим; стіл №5а, 5; 5% р-н глюкози 800мл в/в крап. - 6 днів; 5% р-н аскорбінової кислоти 2мл в/в - 10 днів; 2% р-н рибоксину 10мл в/в - 10 днів; 2% р-н папаверину 2мл в/м - 10 днів; лактувіт 15мл 3 р/доб. - 20 днів; альтан 10мг 3р/доб. - 20 днів; карсил 2табл. 3р/доб. - 10 діб.

Після проведеного лікування стан хворої покращився, на 12 день захворювання зникли симптоми інтоксикації, на 19 день - жовтяниця шкіри та склер. Нормалізація розмірів печінки відбулася на 24 день, а біохімічних показників - на 31. На момент виписки зі стаціонару нормалізувалася бактеріограма фекалій.

Приклад 3. Хвора Є., 44 років, перебувала у гепатологічному відділенні з діагнозом гострий вірусний гепатит А (анти-HAV IgM), жовтянична форма, легкий перебіг. Поступила зі скаргами на підвищення температури тіла до 37,1°C, зниження апетиту, нудоту, тяжкість у правому підребер'ї, запор, помірну жовтяницю шкіри та склер, загальну слабкість, потемніння сечі, знебарвлення випорожнень. Захворіла за тиждень до надходження

до лікарні, коли підвищилася температура тіла до 38°C, з'явилася загальна слабкість, знизився апетит. Через два дні турбували тяжкість у правому підребер'ї, нудота, потемніла сеча, посвітлішав кал. Ще через три дні з'явилась жовтяниця. Анамнез життя без особливостей. Під час об'єктивного дослідження виявлено: стан задовільний. Свідомість ясна. Шкірні покрови, видимі слизові оболонки, склери помірно жовтяничні, чисті. Серце та легені без особливостей. Живіт м'який, під час пальпації чутливий в правому підребер'ї. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 2,0см, поверхня печінки гладка, край закруглений, чутливий під час пальпації. Селезінка не пальпується. Сеча темна. Випорожнення ахолічні.

Лабораторні дані: Клінічний аналіз крові: еритроцити - $4,32 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 138г/л, КП - 0,9, лейкоцити - $4,2 \cdot 10^9/л$, еозинофіли - 4%, п/яд. нейтрофіли - 1%, сегменти - 47%, лімфоцити - 32%, моноцити - 16%, ШОЕ - 10мм/год, тромбоцити - $200 \cdot 10^9/л$. В клінічному аналізі сечі знайдений білірубін +. Печінкові проби: АлАТ - 3,7 ммоль/ (г*л), загальний білірубін - 83 мкмоль/л, прямий - 50 мкмоль/л, непрямої - 33 мкмоль/л.

Таблиця 3

Склад мікрофлори фекалій

Мікроорганізми, Ig КУО/г фекалій	при надходженні	через 3 тижні
Загальна кількість нормальної кишкової палички	7,15	8,25
Кишкова паличка зі слабковираженими ферментативними властивостями	5,81	4,52
Біфідобактерії	8,22	9,46
Лактобактерії	6,72	7,58
Мікроби роду протею	3,26	-
Цитробактер	-	-
Ентерокок	6,22	7,72
Гриби роду Candida	-	-

При УЗД виявлені ознаки гепатиту, спленіту.

Методом ІФА виявлений анти-HAV IgM.

Проведене лікування: п/ліжковий режим; стіл №5а, 5; ентеросгель 1ст.л. 3р./доб. - 10 діб; лактувіт 15мл 3р/доб. - 20 днів; альтан 10мг 3р/доб. - 20 днів; неуробекс 1 табл. 3р/доб. - 10 діб; карсил 2табл. 3р/доб. - 10 діб.

Після проведеного лікування стан хворої покращився, на 5 день захворювання зникли симп-

томи інтоксикації, на 12 день - жовтяниця шкіри та склер. Нормалізація розмірів печінки відбулася на 18 день, а біохімічних показників - на 20. На момент виписки зі стаціонару нормалізувалася бактеріограма фекалій.

Приклад 4. Хвора Е., 36 років, перебувала у гепатологічному відділенні з діагнозом гострий вірусний гепатит А (анти-HAV IgM), жовтянична форма, легкий перебіг. Поступила зі скаргами на

підвищення температури тіла до 37,3°C, зниження апетиту, тяжкість у правому підребер'ї, метеоризм, загальну слабкість, жовтяницю шкіри та склер, потемніння сечі. Захворіла за тиждень до надходження до лікарні, коли підвищилася температура тіла до 38,2°C, з'явилася загальна слабкість, знизився апетит. Через два дні турбували болі у надчревній ділянці, тяжкість у правому підребер'ї, метеоризм. Ще через два дні потемніла сеча, з'явилась жовтяниця. Анамнез життя без особливостей. Під час об'єктивного дослідження з'ясовано: стан задовільний. Свідомість ясна. Шкірні покриви, видимі слизові оболонки, склери помірно жовтяничні, чисті. Серце та легені без особливостей. Живіт м'який, під час пальпації болісний

в надчревній ділянці, правому підребер'ї. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 2см, поверхня печінки гладка, край закруглений, чутливий під час пальпації. Селезінка не збільшена. Сеча темна. Випорожнення ахолічні.

Лабораторні дані: Клінічний аналіз крові: еритроцити - $3,75 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 122г/л, КП - 0,9, лейкоцити - $4,4 \cdot 10^9/л$, еозинофіли - 3%, п/яд. нейтрофіли - 3%, сегменти - 43%, лімфоцити - 46%, моноцити - 5%, ШОЕ - 9мм/год, тромбоцити - $190 \cdot 10^9/л$. В клінічному аналізі сечі знайдений білірубін +. Печінкові проби: АлАТ - 4,3 ммоль/ (г*л), загальний білірубін - 96 мкмоль/л, прямий - 58 мкмоль/л, непрямий - 38 мкмоль/л.

Таблиця 4

Склад мікрофлори фекалій

Мікроорганізми, Ig КУО/г фекалій	при надходженні	через 3 тижні
Загальна кількість нормальної кишкової палички	7,34	8,11
Кишкова паличка зі слабковираженими ферментативними властивостями	5,76	5,31
Біфідобактерії	8,42	8,52
Лактобактерії	6,79	7,07
Мікроби роду протей	4,0	3,50
Ентерокок	6,12	7,05
Гриби роду Candida	3,68	-

При УЗД виявлені ознаки гепатиту, спленіту.

Методом ІФА виявлений анти-HAV Ig M.

Проведене лікування: п/ліжковий режим; стіл №5а, 5; ентеросгель 1ст.л. 3р./доб. - 10 діб; неуробекс 1табл. 3р./доб. - 10 діб; карсил 2табл. 3р./доб. - 10 діб.

Після проведеного лікування стан хворої покращився, симптоми інтоксикації зникли на 8 день захворювання, жовтяниця шкіри та склер - на 19 день. Нормалізація розмірів печінки не зареєстрована. Біохімічні показники нормалізувалися на 24 день. Зберігалися прояви дисбактеріозу кишок.