



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **45113** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61K 31/43** (2009.01)  
**A61K 31/455**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, УСКЛАДНЕНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ БРОНХІВ**

1

(21) u200905343

(22) 28.05.2009

(24) 26.10.2009

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) ЧЕРЕНЬКО СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА,  
СЕНЬКО ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, ПОГРЕБНА  
МАРИНА ВІТАЛІЙВНА, ДАВИДЕНКО ВАЛЕНТИНА  
ВАСИЛІВНА, ЦИГАНКОВА ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІ-  
ВНА, ТАРАСЕНКО ОЛЕНА РОСТИСЛАВІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ  
Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК

2

УКРАЇНИ"

(57) Спосіб лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, що полягає у застосуванні щоденно протитуберкульозних препаратів I ряду - ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, етамбутолу та піразинаміду у середніх добових дозах за один прийом протягом 2 місяців, який **відрізняється** тим, що додатково ендобронхіально посегментарно через фібробронхоскоп вводять природні фосфоліпіди сурфактанту у дозі 375 мг двічі з інтервалом в два тижні.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фтизіатрії і може бути застосована для лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів.

На сьогодні розробка способів лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, є дуже актуальною, тому що кількість хворих із такою патологією збільшується, а ефективність лікування щодо загоєння каверн лишається низькою (див. Алексеев, О.Е. Изменения бронхов при туберкулезе легких [Текст] / О.Е. Алексеев, А.В. Глазунов, П.Ф. Токарев // Материалы VII Российского съезда фтизиатров. - Москва, 2003. - С. 7; Аналітично-статистичний довідник МОЗ України "Туберкульоз в Україні" [Текст] / під ред. Ю.О. Гайдаєва. - Київ, 2007. - 60 с.).

Лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень в Україні і в світі проводиться стандартизованим режимом протитуберкульозної хіміотерапії за 1 категорією, який включає 5 протитуберкульозних препаратів I ряду - ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та стрептоміцин (див. Посібник з питань боротьби з туберкульозом на основі міжнародних стандартів за туберкульозом. Наказ МОЗ України від 27.06.2006 р. №422/40). Цей режим лікування дозволяє досягти виліковування в 85% хворих, в яких туберкульозний процес не ускладнений туберку-

льозом бронху. У хворих з деструктивним туберкульозом легень та туберкульозом бронхів вдається досягти виліковування (закриття порожнин деструкції) в 67,3% в більш подовжені терміни (див. Эндобронхиальное эндокавитарное введение противотуберкулезных препаратов у больных деструктивным туберкулезом легких / Ф.Ф. Агаев [и др.] // Материалы VII российского съезда фтизиатров. - Москва, 2003. - С. 235-236).

Хворі на вперше діагностований деструктивний туберкульоз, ускладнений туберкульозом бронху, складають групу ризику стенозу бронху і формування тяжких незворотних змін в легенях, які призводять до інвалідизації хворих (див. Частота и характер поражения бронхиальной системы у больных туберкулезом органов дыхания в современных условиях [Текст] / Г.Н. Тамашкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 1999. - №6. - С. 26-30.)

Тому підвищення результатів лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, є дуже актуальною проблемою в Україні, де з року в рік визначають достовірне збільшення частоти дифузних форм туберкульозного ендобронхіту до 95,5% від загального контингенту обстежених хворих. Рубцевий туберкульоз бронхів виявляється на фоні тривалої хіміотерапії, після припинення бактеріовиділення у хворих з санованими, але не зажившими кавернами. Рубцеві ендобронхіальні

(19) **UA** (11) **45113** (13) **U**

деформації виявляють у 4,2% хворих, вилікуваних від локальних форм туберкульозного ендобронхіту (див. Структура клінічних варіантів ендобронхіта специфічного генеза у больных активними формами туберкулеза легких [Текст] / С.Б. Норейко // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2004. - Т. 13. - №1-2. - С. 68-70).

Як прототип використовують спосіб лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, який передбачає щоденне вживання 5 протитуберкульозних препаратів I ряду за 1 клінічною категорією та додаткове ендобронхіальне введення протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, стрептоміцин, канаміцин, рифампіцин, ципрофлоксацин, офлоксацин) не більше 2-х препаратів одночасно, з урахуванням чутливості до них МБТ, за допомогою силіконового мікроіригатора 2 рази на тиждень, в середньому 12-15 процедур на курс (див. Эндобронхиальное эндокавитарное введение противотуберкулезных препаратов у больных деструктивным туберкулезом легких / Ф.Ф. Агаев [и др.] // Материалы VII российского съезда фтизиатров. - Москва, 2003. - С. 235-236).

До недоліків способу слід віднести:

- невисоку частоту зникнення клінічних проявів хвороби, розсмоктування інфільтративних змін в бронхах та легенях, загоєння каверн;

- виникнення тяжких незворотних рубцевих стенозів та деформацій бронхів, що приводять до субателектазу чи ателектазу долі легені з запально-нагнійними процесами в ній, цирозу легені, що в подальшому потребує оперативного лікування.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз

легень, ускладнений туберкульозом бронхів, в якому, шляхом додаткового призначення до протитуберкульозної хіміотерапії ендобронхіального введення природних фосфоліпідів сурфактанту, досягається підвищення ефективності протитуберкульозної терапії, що проявляється підвищенням частоти: зникнення клінічних проявів хвороби, припинення бактеріовиділення, зникнення інфільтративних змін в бронхах та легенях, загоєння каверн, зменшення частоти неефективного лікування та виникнення рубцевих стенозів бронхів.

Поставлене завдання вирішується тим, що у спосіб лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, який полягає у застосуванні щоденно протитуберкульозних препаратів I ряду - ізоніазиду, стрептоміцину, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду у середніх добових дозах за один прийом протягом 2 місяців, згідно корисної моделі, додатково ендобронхіально посегментарно через фібробронхоскоп вводять природні фосфоліпідів сурфактанту у дозі 375мг двічі з інтервалом в два тижні.

В літературних джерелах відсутні дані щодо ефективності лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, шляхом застосування комбінації протитуберкульозних препаратів I ряду та природних фосфоліпідів сурфактанту.

Для того, щоб обґрунтувати призначення саме такого режиму лікування, ми вивчили вплив природних фосфоліпідів сурфактанту на туберкульозний процес у бронхах, коли цей препарат вводили 1, 2, 3 рази з інтервалом два тижні. Ці дані наведені у таблиці 1.

Таблица 1

Частота розсмоктування інфільтративних змін стінки бронху залежно від кратності ендобронхіального введення природних фосфоліпідів сурфактанту

Показники ефективності	1 група		2 група		3 група	
	1 введення (20 осіб)		2 введення (20 осіб)		3 введення (20 осіб)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Часткове розсмоктування інфільтративних змін стінки бронху	5	25,0	11	55,0	10	50,0
Повне розсмоктування інфільтративних змін стінки бронху	0	0,0*	9	45,0	10	50,0
Без змін	15	75,0*	0	0,0	0	0,0

Примітка: \* - значення показника вірогідно відрізняється порівняно із 2 та 3 групами,  $p < 0,05$ .

Як свідчать дані таблиці 1, одноразове ендобронхіальне введення природних фосфоліпідів сурфактанту призводить до позитивного ефекту, що проявляється частковим розсмоктуванням інфільтративних змін стінки бронху лише у 25,0% пацієнтів. Дворазове і триразове введення природних фосфоліпідів сурфактанту має позитивний ефект у 100,0% хворих, що проявляється частковим та повним розсмоктуванням інфільтративних змін стінки бронху. Вірогідної різниці за ефектом між дворазовим і триразовим введенням природних фосфоліпідів сурфактанту немає. Тому ми

визначили, що дворазове введення цього препарату є достатнім для отримання позитивних результатів лікування. Препарат вводили у дозі 375мг. Таку дозу застосовували згідно із інструкцією до препарату.

Ці дані послужили обґрунтуванням застосування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, комплексного лікування, яке включало протитуберкульозні препарати - ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід та ендобронхіальне посегментарне вве-

дення природних фосфоліпідів сурфактанту у дозі 375мг на одне введення двічі з інтервалом в 2 тижні. Така кількість протитуберкульозних препаратів у режимі обумовлена тим, що ВООЗ рекомендує застосовувати 5 препаратів в режимі хіміотерапії, (див. WHO. TB Manual National Tuberculosis programmer guidelines // WHO: Warsaw, 2001. - 112 p.).

Спосіб здійснюють таким чином.

Для лікування хворих на вперше діагностованій деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, застосовують щоденний режим хіміотерапії, який передбачає прийом протитуберкульозних препаратів ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, етамбутолу, піразинамиду у середніх добових дозах одночасно за один прийом протягом 2 місяців та ендобронхіальне посегментарне введення через фібробронхоскоп природних фосфоліпідів сурфактанту у дозі 375мг на одне введення, двічі з інтервалом в 2 тижні.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом). Хвора Н., 42 роки, історія хвороби №2728, поступила на лікування у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: ВДТБ верхньої частки правої легені (інфільтративний), Дестр +, МБТ +, М +, К+, Резист 0, Гіст 0, Кат 1, Ког 4. Неодноразово за рік лікувалась з приводу запалення легень, доки в аналізі мокротиння були виявлені МБТ та встановлено діагноз туберкульозу легень. При вступі у хворої виражені клінічні прояви (підвищення температури тіла до субфебрильних значень, вологий кашель, загальна слабкість), масивне бактеріовиділення (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявлялись мікобактерії туберкульозу); при бронхоскопічному обстеженні: обмежений ендобронхіт з локальною інфільтрацією стінки бронху, в усті В-6 гнійний секрет. При рентгенологічному обстеженні у хворої були визначені масивні вогнищево-інфільтративні зміни у правій легені з кількома порожнинами деструкції невеликих розмірів.

Було призначено лікування за I категорією: ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин + піразинамід + етамбутол. Через 1 міс лікування бронхоскопічно запальні зміни в бронхах не визначено, але відмічається рубцевий стеноз В-6 правої легені II ст. За 2 місяці стаціонарного лікування відмічається торпідна динаміка процесу: зменшення клінічних проявів, бактеріовиділення продовжується, рентгенологічно - часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, порожнини деструкції зберігаються. Хвора проконсультована торакальним хірургом - рекомендовано оперативне лікування.

Приклад 2 (за способом-прототипом). Хвора А., 24 роки, історія хвороби №1919, поступила на лікування у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: ВДТБ нижньої долі правої легені, проміжного та нижньочасткового бронхів правої легені (інфільтративно-виразковий), Дестр +, МБТ +, М +, К +, Резист -, Гіст 0, Кат 1, Ког 3.

За зверненням з приводу скарг на сильний

кашель, задишку при фізичному навантаженні, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр були виявлені зміни в легенях, встановлено діагноз - правобічна позагоспітальна пневмонія. Лікувалась стаціонарно антибактеріальними препаратами. Але лікування без ефекту, запідозрений туберкульоз, хвора направлена в інститут на консультацію. Було проведено фібробронхоскопію, виявлені зміни в бронхах та МБТ в промивних водах бронхів; встановлено діагноз туберкульозу. При вступі у хворої виражені клінічні прояви (підвищення температури тіла до субфебрильних значень, вологий кашель, задишка, загальна слабкість), лейкоцитоз; бактеріовиділення (методом мікроскопії і посіву виявлялись мікобактерії туберкульозу, чутливі до препаратів I ряду); при бронхоскопічному обстеженні: інфільтративно-виразковий туберкульоз нижньочасткового та проміжного бронхів правої легені. При R-обстеженні у хворої було визначено об'ємне зменшення нижньої долі правої легені за рахунок субателектазу S8 та S9; корінь легені зміщений донизу, інфільтрований.

Було призначено лікування за I категорією: ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин + піразинамід + етамбутол. Проводилися лікувально-санаційні фібробронхоскопії з введенням ізоніазиду та рифампіцину ендобронхіально 1 раз на тиждень (всього 7 фібробронхоскопій). За 2 місяці інтенсивної фази лікування досягнуто деякої позитивної динаміки процесу: покращення загального самопочуття, припинення кашлю, нормалізація показників гемограми, припинення бактеріовиділення методом мікроскопії, бронхоскопічно відмічається часткове розсмоктування та рубцювання нижньочасткового бронху справа; рентгенологічно - зменшення зони ателектазу. Хворій рекомендовано продовжувати підтримуючу фазу лікування та консультація торакального хірурга.

Приклад 3 (за способом, що заявляється). Хвора В., 18 років, історія хвороби №393, поступила на лікування у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: ВДТБ нижньої долі лівої легені (інфільтративний), Дестр +, МБТ +, М +, К +, Резист 0, Гіст 0, Кат 1, Ког 4. При обстеженні у хворої були виражені клінічні прояви хвороби: температура 37,5°C, кашель з харкотинням, масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву). Рентгенологічно у легенях виявлялась 1 каверна середніх розмірів, поліморфні вогнища дисемінації, що поширювались на верхню долю правої легені. Ендоскопічно виявлений інфільтративний туберкульоз В6 лівої легені з вторинним нагноєнням.

Було призначено лікування за I категорією: ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин + піразинамід + етамбутол щоденно у середніх добових дозах одночасно за один прийом протягом 2 місяців та ендобронхіальне посегментарне (в ураженій бронх) через фібробронхоскоп введення природних фосфоліпідів сурфактанту у дозі 375мг на одне введення, двічі з інтервалом в два тижні.

Через 2 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, вогнища в легенях розсмокталася, порожнина деструкції зменшилась в розмірі на

75%, бактеріовиділення припинилось. Інфільтрат в бронхах розсмоктався повністю.

Приклад 4 (за способом, що заявляється). Хвора Л., 36 років, історія хвороби №3019/836, поступила у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології з діагнозом: ВДТБ НЛ обох легень (дисемінований), Дестр +, МБТ +, М +, К +, Резист 0, Гіст 0, Кат 2, Ког 2.

При обстеженні у хворої були виражені клінічні прояви хвороби: температура 37,5°C, кашель з харкотинням, утруднене дихання, загальна слабкість; виділення мікобактерій туберкульозу визначене методом мікроскопії і посіву. Рентгенологічно у легенях виявляли білатерально масивні інфільтративно-вогнищеві явища, що поширювались на верхньо-середні легеневі поля та порожнини де-струкції: справа - дві (середня та дрібна), зліва - одна крупна. При бронхоскопічному обстеженні інфільтративний туберкульоз В6 лівої легені.

Призначено лікування за I категорією: ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин + піразинамід + етамбутол щоденно у середніх добових дозах за один прийом протягом 2 місяців та ендобронхіальне введення в бронх В6 лівої легені природних фосфоліпідів сурфактанту за схемою, що заявляється.

Під впливом лікування стан хворої покращився через 2 місяці - клінічні прояви захворювання були відсутні, але залишалась субфебрильною температура тіла, бактеріовиділення методом бактеріоскопії не визначалось, запальні явища у легенях розсмокталися на 80 %, загоїлися каверни в обох легенях, інфільтрат в бронхах повністю розсмоктався.

Запропонований спосіб лікування був застосований у 30 пацієнтів з вперше діагностованим де-

структивним туберкульозом легень, ускладненим туберкульозом бронхів. Контролем ефективності запропонованого способу були 30 пацієнтів з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, ускладненим туберкульозом бронхів, яких лікували за способом-прототипом (контрольна група).

При застосуванні стандартизованого способу лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, в якому застосовували стандартний режим хіміотерапії з протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) протягом 2 місяців, позитивний результат (висока ефективність) отримано в 16,67% хворих, тоді як при антимікобактеріальній терапії, котра проводилась шляхом застосування комбінації протитуберкульозних препаратів I ряду та природних фосфоліпідів сурфактанту - за 1 місяць лікування значний позитивний ефект досягнуто у 46,67% хворих, що вірогідно вище,  $p < 0,05$ .

Як свідчать дані таблиці 2, в результаті застосування режиму хіміотерапії, який передбачає застосування протитуберкульозних препаратів I ряду та природних фосфоліпідів сурфактанту ефективність лікування виявилася значно вищою за всіма показниками: частотою зникнення клінічних проявів хвороби, припинення бактеріовиділення, регресії інфільтративних і вогнищевих змін, регресії каверн та загоєння каверн, ніж при застосуванні способу - прототипу. Негативні результати лікування були у значно меншого числа хворих, що проявлялось нижчою частотою відсутності ефекту від лікування (без змін), прогресування туберкульозу (збільшення).

Таблиця 2

Ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, ускладнений туберкульозом бронхів, через 1 місяць лікування.

Показник ефективності лікування		Групи хворих			
		1 група, n=30		2 група, n=30	
		Абс.	%	Абс.	%
Частота припинення бактеріовиділення		21	70,0*	10	33,33
Інфільтративні зміни у легенях	Зникнення	6	20,0	0	0
	Зменшення	23	76,67	23	76,67
	Збільшення	0	0	1	3,33
	Без змін	1	3,33	6	20,0
Деструктивні зміни у легенях	Загоєння	3	10,0*	0	0**
	Регресія	26	86,67	22	73,33
	Збільшення	0	0	1	3,33
	Без змін	1	3,33	7	11,67
Інфільтративні зміни в бронхах	Зникнення	6	20,0	0	0
	Зменшення	23	76,67	23	76,67
	Збільшення	0	0	1	3,33
	Без змін	1	3,33	6	20,0
Клініко-лабораторні симптоми захворювання	Зникнення	24	80,0	11	36,67
	Зменшення	6	20,0	19	56,67
	Збільшення	0	0	0	0
	Без змін	0	0	0	0

Примітка. \* — показник вірогідно відрізняється між хворими 1-ї та 2-ї груп.

Отже, підвищення ефективності лікування відбувається за рахунок того, що у хворих, які отримували комплексне лікування, яке включає проти-туберкульозні препарати I ряду та природні фосфоліпиди сурфактанту, швидше відбувається зникнення клініко-лабораторних симптомів хвороби, інфільтративних змін в бронхах та легенях, загоєння та регресія каверн, припинення бактеріовиділення, ніж у пацієнтів, які отримували лише стандартний режим хіміотерапії, що дозволяє зменшити кількість хворих із відсутністю ефекту від лікування та прогресуванням туберкульозу.

Таким чином, на відміну від способу-прототипу, запропонований спосіб дозволяє:

- досягти зникнення клінічних проявів хвороби

у 80,0% за рахунок розсмоктування інфільтративних змін стінки бронхів;

- досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення у 70,0% хворих також за рахунок покращення дренажної функції бронхів при розсмоктуванні інфільтративних змін стінки бронхів;

- досягти зникнення інфільтративних змін у легенях у 20,0% хворих;

- досягти загоєння деструктивних змін та каверн у 10,0% хворих, що позитивно впливає на ефективність лікування і епідеміологічну ситуацію з туберкульозу.

Спосіб, що заявляється, може знайти широке застосування в закладах практичної охорони здоров'я фтизіатричного профілю.