



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69269** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61B 1/00
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 11710	(72) Винахідник(и): Лоскутова Ірина Володимирівна (UA), Макаревич Валерія Анварівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.10.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2012	(73) Власник(и): Лоскутова Ірина Володимирівна, кв.50-річчя Оборони Луганська, 5, кв.10, м. Луганськ, 91045 (UA), Макаревич Валерія Анварівна, вул. акад. Павлова, 55, м. Луганськ, 91045 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2012, Бюл.№ 8	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕТИЧНИЙ СТОМАТИТ

(57) Реферат:

Спосіб лікування герметичного стоматиту включає введення протигерпетичних, протизапальних, десенсибілізуючих препаратів та антисептиків. Додатково вводять пробіотичний препарат субалін.

U
UA 69269

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів лікування захворювань слизових оболонок ротової порожнини, тобто до стоматології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана із широким розповсюдженням інфікування вірусом простого герпесу людської популяції. У більшості хворих з рецидивуючими формами герпетичної інфекції слизових оболонок (СО) порожнини рота відмічається патологічна колонізація пристінкової мікрофлори умовно-патогенними та опортуністичними збудниками. Дисбактеріози, які формуються у ході розвитку герметичного стоматиту (ГС), є проявом імунodefіциту як місцевого, так й системного (Борисенко А.В. Клініко-імунологічні особливості перебігу рецидивуючого простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ у осіб молодого віку /А.В. Борисенко, Р.А. Регурецька // Современная стоматология.-2006.- № 3. - С. 57-59). Однак до теперішнього часу раціонального способу лікування ГС з проявами дисбактеріозу не розроблено.

Існуючий спосіб лікування ГС пропонує для профілактики вторинної мікробної інфекції та розвитку дисбактеріозу проводити гігієнічну обробку СО порожнини рота чищенням зубів лікувальними антисептичними пастами після їжі, а також полоскання рота антисептичними засобами - 0,1 % розчином етонію, розчином ектирициду (Крамарев С.О. Сучасні підходи до протирецидивної терапії герпесу шкіри та слизової оболонки порожнини рота / С.О. Крамарев, Н.О. Савинчук, Л.А. Палатина // ПАГ.-2000.- № 3. - С. 23-26). До недоліків цього способу належить те, що поряд із знищенням збудників мікробної інфекції відбувається зменшення кількості нормальної мікробіоти СО порожнини рота.

Як прототип було взято спосіб лікування ГС, який передбачає застосування етіопатогенетичних засобів - протигерпетичних (ацикловір, герпевір), ентеросорбентів (ентеросгель, сорбекс), десенсибілізуючих (діазолін, тавегіл), а також для профілактики мікробної інфекції на СО порожнини рота - обробка 0,1 % розчином етонію та інші антисептики. До недоліків прототипу належить те, що при використанні вказаного способу не знижується можливість профілактики мікробної інфекції при ГС та не попереджає рецидивування ГС, оскільки існуючий спосіб не включає до свого складу пробіотичних препаратів та не забезпечує відновлення мікробіоценозу порожнини рота. Тому цей спосіб недостатньо ефективний та при його використанні не зменшується можливість розвитку рецидивів у хворих на ГС. Тому потрібне подальше удосконалення існуючого способу лікування ГС.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу лікування ГС, а саме зниження можливості виникнення в подальшому рецидивів вірусного процесу СО порожнини рота, а в патогенетичному плані у хворих прискорювалася нормалізація пристінкової мікробіоти.

Для вирішення вказаної авторами задачі корисної моделі пропонується додаткове призначення хворим на ГС сучасного пробіотику з імунomodуючими ефектами субаліну по 1 дозі препарату 2 рази на день 10-14 днів поспіль у вигляді орального зрошування. Розчин готували ex tempore на 5,0 мл ізотонічного розчину хлористого натрію (фізіологічний розчин).

Дана пропозиція базується на вперше виявленій авторами корисної моделі закономірності, яка полягає в тому, що введення субаліну суттєво зменшує ризик виникнення рецидивів у хворих на ГС, оскільки має антимікробну активність, яка пов'язана із продукцією понад 200 антибіотиків (поліміксини, бацитрацин, тиротрициновий комплекс, граміцидин С, субтілізін та ін.), а також стимулює утворення антитіл проти чужорідних антигенів.

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу лікування хворих із рецидивом ГС було обстежено дві групи пацієнтів: перша група включала 32 хворих (17 чоловіків і 15 жінок); друга група - 31 хворого (16 чоловіків і 15 жінок). Вік хворих в обох групах був від 22 до 49 років.

Хворі першої групи одержували лікування ГС згідно з відомим способом-прототипом, хворі другої групи - згідно з заявленим способом.

При проведенні клінічного обстеження хворих обох груп вивчали клінічну симптоматику, яка свідчила про розвиток рецидивів ГС - загальна слабкість, зниження апетиту, підвищення температури тіла, висип на СО ротової порожнини, хворобливість при відкритті рота.

Пристінкова мікрофлора у хворих на ГС основної групи була представлена переважно стафілококами (87,5 %), стрептококами (90,5 %), ентебактеріями (75,0 %), лактобацилами (40,6 %), клостридіями (31,3 %), а також грибами роду Candida (62,5 %). В групі зіставлення видовий склад мікробіоти СО РП майже не відмічався від основної групи: стафілококи - 87,1 %, стрептококи - 80,6 %, ентебактерії - 71,0 %, клостридії - 27,9 % і гриби роду Candida-37,8 %. В обстежених обох групах відмічалася зменшення на СО РП непатогенних нейсерій до 37,5 % - в основній групі і 38,7 % - в групі зіставлення (при нормі 70 %), лактобацили - до 40,6 % та 38,7 % (при нормі 40 %) (табл. 6.1).

Показник бактерійної колонізації для стрептококів, непатогенних нейсерій, стафілококів, вейлонел та бактероїдів зменшувався до 0,6-3 Іг КУО/мл, а збільшення бактерійної колонізації було зареєстровано для Clostridium до 3 Іг КУО/мл (при нормі 0,6-1,2 Іг КУО/мл) і лактобацил - до 4-6 Іг КУО/мл (при нормі 1,5-3 Іг КУО/мл).

5

Таблиця 1

Видовий склад пристінкової мікрофлори ротової порожнини у хворих на ГС (абс/%)

Видовий склад мікроорганізмів	Основна група (n=32)		Група зіставлення (n=31)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Staphylococcus	28/87,5	24/75,0	27/87,1	24/77,4
Streptococcus	29/90,5	25/78,1	25/80,6	23/74,2
Нейсерії (непатогенні)	12/37,5	20/62,5	12/38,7	14/45,2
Enterobacteriaceae	24/75,0	17/53,1	22/71,0	18/58,1
Lactobacillus	13/40,6	21/65,6	12/38,7	13/41,9
Мікрококи	12/37,5	19/59,4	11/35,5	12/38,7
Бацили	6/18,8	13/40,6	6/19,4	7/22,6
Стоматококи	7/21,9	11/34,4	8/25,8	9/27,9
Candida albic.	20/62,5	6/18,7	18/58,1	14/45,2
Clostridium	10/31,3	4/12,5	9/27,9	6/19,4
Bacteroides	9/28,1	4/12,5	10/32,2	8/25,8

Отже, отримані результати показують, що до початку лікування вмісти мікроорганізмів у змивах зі СО РП були приблизно однаковими ($P>0,05$), і це було підставою для формування рандомізованих груп.

- 10 Бактеріологічні посіви, які були зроблені після завершення лікування з включенням пробіотику субаліну, згідно з заявленим способом свідчили, що обсіменіння СО РП мікроорганізмами в більшості випадків зменшувалося та досягало нормоценозу. Так, кількість хворих зі стафілококами зменшилася на 12,5 %, стрептококами - на 11,9 %, ентеробактеріями - на 21,9 %, клостридіями - на 18,8 % і кандидозом - на 43,87 %. Водночас збільшилося число
- 15 пацієнтів основної групи з непатогенними нейсеріями у середньому в 1,67 раза ($P<0,05$), лактобацилами - в 1,62 раза. У групі зіставлення, хворі якої лікувалися згідно з способом-прототипу, зниження концентрації бактерій спостерігалось родів Staphylococcus на 9,7 %, ентеробактерій та кандидоза - на 12,9 %. Було встановлено помірне зростання лактобацил на 3,2 %, (табл. 1). Отже, у хворих, які приймали курс загальноприйнятими засобами із
- 20 застосуванням антисептиків (група зіставлення) на момент завершення лікування зберігалися прояви дисбіозу СО ротової порожнини, що не виключало розвитку повторного рецидиву ГС.

- Аналіз кількісного складу показав зменшення бактерійної колонізації в групі хворих, які використовували пробіотик субалін та імуномодулятор ербісол, стафілококів у середньому до 2,8 Іг КУО/мл, стрептококів - до 3,7 Іг КУО/мл. В групі зіставлення зберігалася високе обсіменіння СО РП мікроорганізмами і лише у 9 осіб (29,0 %) відбувалося зниження колонізації до 4,0 Іг КУО/мл. Отримані дані доводять про антимікробну активність субаліну у відношенні всієї СО ротової порожнини.
- 25

- Отже, заявлений спосіб, із застосуванням субаліну в лікуванні ГС має суттєві переваги перед відомим способом-прототипом, оскільки він нормалізує пристінкову мікрофлору РП, причому у більшості обстежених відбувалося зменшення кількісного складу умовно-патогенної флори. Введення пробіотику з антибактеріальною активністю (субалін) позитивно впливало на стан мікробіоценозу ПК.
- 30

- Імунологічні показники у пацієнтів обох груп до початку лікування були однотиповими та характеризувались дисімуноглобулінемією. Рівень ІгА у хворих на ГС складав у середньому $1,34 \pm 0,11$ г/л в основній групі $1,37 \pm 0,13$ г/л - в групі зіставлення, що було в 1,23 і 1,21 раза нижче норми відповідно ($P<0,05$). Зареєстровано підвищення концентрації Іг М в 1,5 рази (при нормі $1,82 \pm 0,09$ г/л; $P<0,05$) в обох групах обстежених. Концентрація Іг G у хворих ГС у середньому складав $14,8 \pm 0,45$ г/л в основній групі і $15,1 \pm 0,63$ г/л - в групі зіставлення, тобто його вміст знаходився в межах норми у всіх обстежених.
- 35

- Таким чином, у всіх обстежених хворих на ГС до початку лікування відмічається вірогідне зниження концентрації сироваткових ІгА і ІгМ, на тлі збереження в межах норми вмісту ІгG у крові. Виявлені суттєві зсуви з боку імуноглобулінів основних класів були однотиповими в групах
- 40

дослідження, тобто вірогідних розбіжностей між аналогічними показниками в першій та другій групах в цей період обстеження не спостерігалось, що є важливим для подальшої реалізації мети дослідження, а саме вивчення ефективності субаліну в лікуванні пацієнтів на ГС.

- Після завершення лікування згідно з заявленим способом (із застосуванням субаліну) у хворих на ГС основної групи відмічалася позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, тоді як у хворих групи зіставлення залишалася дисімуноглобулінемія (спосіб-прототип). Тому після завершення курсу лікування у хворих групи зіставлення, які лікувалися згідно з способом-прототипом вміст IgA під впливом лікування підвищився до $1,46 \pm 0,11$ г/л, що було нижче норми в 1,13 рази ($P < 0,05$); концентрація IgM дещо зменшувалася у хворих цієї групи, хоча залишалася стабільно високою ($1,93 \pm 0,15$ г/л; $P > 0,1$), що пов'язано із наявністю гострого запального процесу; вміст IgG дещо зростав і досягав верхньої межі норми - $15,4 \pm 0,56$ г/л ($P > 0,1$) (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого способу лікування на імунологічні показники у хворих на ГС ($M \pm m$)

Імунні показники	Основна група (n=32)		Група зіставлення (n=31)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ig A, г/л	$1,34 \pm 0,11$	$1,46 \pm 0,11$	$1,37 \pm 0,13$	$1,62 \pm 0,1^*$
Ig M, г/л	$2,78 \pm 0,16$	$1,93 \pm 0,15^*$	$2,81 \pm 0,21$	$1,7 \pm 0,12^{**}$
Ig G, г/л	$14,8 \pm 0,45$	$15,4 \pm 0,56$	$15,1 \pm 0,63$	$18,0 \pm 0,5^*$

Примітка: в табл. вірогідність різниці між показниками до та після лікування у кожній групі:

* - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

- Водночас, у хворих, які лікувалися згідно з заявленим способом встановлена чітко виражена позитивна динаміка з боку показників імуноглобулінів сироватки крові основних класів, що свідчить про підвищення функціональної активності В-клітин. Так, рівень IgA у хворих основної групи зростав відповідно від початкового рівня в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$) і складав $1,62 \pm 0,1$ г/л, тобто досягав норми; концентрація IgM - в 1,6 рази ($1,7 \pm 0,12$ г/л; $P < 0,05$) і рівень IgG - до $18,0 \pm 0,5$ г/л ($P < 0,05$). В клінічному плані це забезпечує профілактику розвитку рецидивів ХПЕ у цих хворих.

Таким чином, при лікуванні ГС згідно з заявленим способом із включенням пробіотику субаліну відмічалася чітко виражена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників.

Приводимо конкретний приклад використання заявленої корисної моделі.

- Хворий Д., 34 років, робітник, звернувся за допомогою до лікаря із скаргами на утруднення при відкриванні рота, пухирці на слизовій оболонці з боку щоки та на губах, підвищення температури тіла до $38,2^\circ\text{C}$, зниження апетиту.

- З анамнезу - протягом останніх 2-х років спостерігалися герпетичний висип на губах на крилах носу, лікувався самостійно (маззю герпевір). Після переохолодження були симптоми гострої респіраторної вірусної інфекції і на 3-й день з'явився висип на слизовій оболонці ротової порожнини і самопочуття погіршилося.

Клінічний діагноз: герпетичний стоматит, стадія загострення.

- При посівах зі слизової оболонки ротової порожнини виявлено ознаки дисбактеріозу - високий ступінь обсіменіння стрептококами (94 %), кандидоз, зниження кількості лактобактерій, стоматококів, непатогенних нейсерій.

Імунограма хворого Д. до початку імунокорекції: Ig A - 1,36 г/л; Ig M - 2,74 г/л, Ig G - 14,3 г/л. Висновок по імунограмі: дисімуноглобулінемія за рахунок зменшеного рівня Ig A і Ig G на тлі зростання вмісту Ig M, що свідчить про загострення хронічного запалення.

- У зв'язку з цим хворому призначено лікування відповідно до заявленого способу - субалін по 1 дозі препарату 2 рази на день 10 діб поспіль у вигляді оральних зрошень. Розчин готували ех темпоре на 50 мл фізіологічного розчину.

Під впливом проведеного лікування стан хворого суттєво покращився вже на третю добу вживання субаліну, зникли герпетичні пухирці, покращилося самопочуття - відновився апетит. За даними диспансерного нагляду протягом 1 року ознак розвитку рецидиву ГС не виявлено.

- Після завершення лікування за допомогою заявленого способу було проведено повторне обстеження. При бактеріологічному дослідженні - зменшилася кількість колоній кандид,

стафілококів, а також зросла кількість непатогенних нейсерій і лактобацил. При імунологічному дослідженні Ig A-1,76 г/л; Ig M - 1,56 г/л, Ig G-19,0 г/л.

Отже, в результаті проведеного повторного дослідження була встановлена чітко виражена позитивна динаміка пристінкової мікрофлори СО ротової порожнини та імунологічних показників, а саме ліквідація дисімуноглобулінемії із суттєвим зростанням концентрації сироваткового Ig G, що свідчить про завершеність запальної реакції. Отже, лікування рецидивів ГС у хворих з проявами дисбактеріозу за допомогою заявленого способу забезпечило досягнення результатів профілактики, оскільки рецидив у хворого Д був відсутній.

Таким чином, заявлений спосіб сприяє вірогідному зниженню частоти розвитку рецидивів у хворих на ГС з дисбактеріозом у порівнянні із відомим способом-прототипом. Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсинних та алергічних реакцій на введення субаліну. Спосіб не потребує дорогих препаратів, економічно корисний і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.

15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування герпетичного стоматиту, що включає введення протигерпетичних, протизапальних, десенсибілізуючих препаратів та антисептиків, який **відрізняється** тим, що додатково вводять пробіотичний препарат субалін.
- 20 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що субалін вводять по 1 дозі препарату 2 рази на день 10-14 днів поспіль у вигляді назального зрошування, розчин готували ex tempore на 5,0 мл фізіологічного розчину.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

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

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