



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112276** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 35/741 (2015.01)
A61P 1/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 06039	(72) Винахідник(и): Тодоріко Лілія Дмитрівна (UA), Підвербецька Олена Валеріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.06.2016	(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.12.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.12.2016, Бюл.№ 23	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом застосування пробіотику у складі комплексного лікування туберкульозу легень. В інтенсивну фазу хіміотерапії призначають комплексний пробіотик. Після чого до закінчення інтенсивної фази лікування призначають повторні курси прийому пребіотику лактулози. За потреби проводять деконтамінацію порожнини товстої кишки шляхом індивідуалізованого призначення антибактеріальних та антимікотичних препаратів.

UA 112276 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до фтизіатрії, і може бути використана у медичній практиці для лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ).

В основі лікування туберкульозу (ТБ) легень лежить етіотропна терапія. Проте, як показали численні дослідження, найвищої ефективності лікування даного захворювання можна досягти лише при комплексному підході із застосуванням патогенетичної терапії, яка дозволяє підвищити ефективність лікування основного захворювання шляхом впливу на різні ланки патогенезу запального процесу.

На сьогодні доведено, що у більшості хворих на ТБ ще до початку протитуберкульозного лікування має місце дисбіоз/дисбактеріоз товстого кишечника з переважанням II та III ступенів важкості, у решти хворих дисбіотичні зміни розвиваються в динаміці прийому протитуберкульозних препаратів. Порушення кількісного та якісного складу мікрофлори, яке спостерігається при дисбіозі/дисбактеріозі товстого кишечника призводить до дизрегуляції імунної відповіді та цитокінового дисбалансу, посилення та підтримання запальної реакції в органах і тканинах, призводить до підвищення навантаження на печінку внаслідок зниження детоксикаційних властивостей мікробіоти, що уповільнює динаміку лікування ТБ. Клінічні прояви дисбіозу/дисбактеріозу товстого кишечника та підвищення частоти гепатотоксичних реакцій створюють умови до зниження прихильності хворих до етіотропного лікування. Тому корекція дисбіотичних змін у товстому кишечнику хворих на туберкульоз є вагомим патогенетичним компонентом підвищення ефективності лікування даного захворювання.

Найближчий аналог корисної моделі є спосіб лікування хворих на туберкульоз легень (Пат. 2219939 Росія, МПК А61К 35/74, А61Р 31/06, А61Р 37/02. Способ лечения больных с туберкулезом легких / Гисматов Р.Х., Алсинбаев М.М., Кузнецова Т.М. [та ін.]; заявник Державний унітарний заклад "Імунопрепарат" - заяв. № 2002117556/14 від 1.07.2002; опубл. 27.12.2003), в якому в складі комплексного лікування хворих на туберкульоз застосовували живу культуру бактерій *Bacillus subtilis* 3Н протягом 5-7 днів по 4 дози 3 рази на день, потім - по 1 дозі 2 рази на день протягом 10-15 днів.

Недоліком найближчого аналога є те, що даний метод передбачає короткотривале одноразове застосування пробіотика, що є недостатнім, оскільки протитуберкульозна терапія триває мінімум 6 місяців, що вимагає більш тривалих та частих курсів відновлення складу мікрофлори товстого кишечника. Пробіотик, застосований у прототипі, є монокомпонентним та не передбачає врахування результатів бактеріологічного аналізу порожнинного вмісту товстого кишечника та важкості дисбіотичних порушень.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом застосування диференційованої схеми корекції та профілактики дисбіозу/дисбактеріозу товстої кишки, яка включає елімінацію умовно-патогенної мікрофлори на основі результатів бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки, призначення комплексного пробіотика та пребіотика.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом застосування пробіотика у складі комплексного лікування туберкульозу легень, згідно з корисною моделлю, в інтенсивну фазу хіміотерапії призначають комплексний пробіотик (лактобацили та лактококи у кількості $5,0 \times 10^{10}$, біфідобактерії - $1,0 \times 10^{10}$, пропіоновокіслі бактерії - $5,0 \times 10^{10}$, оцтовокіслі бактерії - $1,0 \times 10^8$) по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів, після чого до закінчення інтенсивної фази лікування призначають повторні 10-денні курси прийому пребіотика лактулози по 10 мл двічі на добу з інтервалами в 10 днів, за потреби проводять деконтамінацію порожнини товстої кишки шляхом індивідуалізованого призначення антибактеріальних та антимікотичних препаратів з урахуванням чутливості виділених умовно-патогенних мікроорганізмів за даними антибіотикограми; у підтримуючу фазу хіміотерапії призначають пребіотик лактулозу по 10 мл один раз на добу протягом 10 днів один раз на місяць до завершення підтримуючої фази.

Спільними ознаками найближчого аналога та корисної моделі є застосування пробіотика у складі комплексного лікування туберкульозу легень.

Відмінними ознаками корисної моделі від найближчого аналога є застосування диференційованого підходу до профілактики та корекції дисбіозу/дисбактеріозу товстої кишки, який включає деконтамінацію порожнини товстої кишки (за необхідності) із урахуванням результатів бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки, застосування комплексного пробіотика та пребіотика.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: вперше діагностований туберкульоз легень, дисбіоз/дисбактеріоз товстої кишки, пробіотик, пребіотик, деконтамінація.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

Результати нашого дослідження показали, що дисбіоз/дисбактеріоз товстого кишечника є частою патологією у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень ще до початку лікування та зустрічається у 93,2 % хворих, а вже після завершення інтенсивної фази лікування (2 місяці) розвивається у всіх хворих. Як до лікування, так і в його динаміці спостерігається переважання дисбіозу/дисбактеріозу II та III ступенів. Результати, отримані нами в динаміці етіотропного лікування хворих на туберкульоз, показали, що за відсутності корекції дисбіотичні зміни прогресують, що негативно впливає на перебіг специфічного туберкульозного процесу. Це обґрунтовує необхідність проведення профілактики та лікування дисбіозу/дисбактеріозу у хворих на ВДТБ.

Схема корекції дисбіотичних змін повинна ґрунтуватись на результатах бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки та бути диференційованою залежно від виявлених змін. Результати проведеного нами бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки 73 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень показали, що серед облігатних мікроорганізмів найбільш вираженими були зміни з боку біфідобактерій та лактобактерій, що визначає необхідність призначення пробіотиків з високим вмістом біфідобактерій та лактобактерій. Тому перевагою комплексного пробіотика "Мультипробіотик Симбітер" є високий вміст біфідо- та лактобактерій.

Окрім того, для відновлення складу мікрофлори товстої кишки необхідним є створення належного сприятливого середовища. Враховуючи, що прийом протитуберкульозних препаратів створює несприятливі умови для підтримання росту облігатних бактерій, для повноцінного відновлення мікробіоценозу товстої кишки необхідним є призначення пребіотиків, серед яких одним із найбільш ефективних є лактулоза. Лактулоза є субстратом, який підтримує та стимулює розвиток облігатної мікрофлори та пригнічує розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, тому даний пребіотик є важливою складовою схеми корекції дисбіотичних змін.

Оскільки лікування туберкульозу є тривалим процесом, тривалість прийому пробіотиків повинна бути максимально довгою (для препарату "Мультипробіотик Симбітер" - 28 днів), а прийом пребіотиків повинен періодично повторюватись для постійної підтримки сприятливого для облігатних мікроорганізмів та несприятливого для умовно-патогенних бактерій середовища.

Не зважаючи на те, що пробіотики та пребіотики гальмують розмноження умовно-патогенної мікрофлори, коли кількість даних мікроорганізмів перевищує допустимі норми, необхідною є елімінація даної мікрофлори (деконтамінація товстої кишки) із застосуванням антибіотиків та протигрибкових препаратів до початку прийому пре- та пробіотиків. Найбільш вдало підібрати необхідний спектр препаратів дозволяє результат антибіотикограми, проведеної при виконанні бактеріологічного дослідження вмісту порожнини товстої кишки.

Таким чином, профілактика та лікування дисбіозу/дисбактеріозу товстої кишки повинні бути комплексними та проводитись із урахуванням бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки.

Корисна модель здійснюється таким чином.

В інтенсивну фазу хіміотерапії хворим на ВДТБ призначають комплексний пробіотик, який містить лактобацили та лактококи у кількості $5,0 \times 10^{10}$, біфідобактерії - $1,0 \times 10^{10}$, пропіоновокислі бактерії - $5,0 \times 10^{10}$, оцтовокислі бактерії - $1,0 \times 10^8$ (препарат препарат "Мультипробіотик Симбітер", виробник "О.Д. Пролісок", Україна) по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів. Після завершення прийому пробіотика призначають пребіотик лактулозу (торгова назва "Лактувіт", виробник "Юрія-Фарм", Україна) в дозуванні 10 мл двічі на добу протягом 10 днів. Прийом даного пребіотика повторюють з інтервалами в 10 днів до завершення інтенсивної фази лікування (ІФ). Хворим, в яких було виділено умовно-патогенну мікрофлору в кількості більше за допустиму норму, проводять деконтамінацію порожнини товстої кишки шляхом індивідуалізованого призначення антибактеріальних та антимікотичних препаратів з урахуванням чутливості виділених умовно-патогенних мікроорганізмів за даними антибіотикограми.

У підтримуючу фазу хіміотерапії призначають пребіотик лактулозу (торгова назва "Лактувіт", виробник "Юрія-Фарм", Україна) в дозуванні 10 мл один раз на добу протягом 10 днів один раз на місяць до завершення підтримуючої фази.

Приклад використання способу, що заявляється.

Хворий Н., 38 років. Клінічний діагноз: ВДТБ (11.11.2015 р.) легень (дисемінований), Дестр+, МБТ+ МГ + Риф - М+ К+, Резист I -, Резист II 0, Гіст 0, Кат 1, Кот 4 (2015р.).

При госпіталізації в стаціонар хворий скаржився на кашель із виділенням слизово-гнійного харкотиння, субфебрильну температуру ввечері, нічну пітливість, загальну слабкість, зниження апетиту, схуднення, дискомфорт в животі, метеоризм, нестійкі кашкоподібні випорожнення.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкірні покриви чисті, бліді. Астенічна тілобудова. Межі серцевої тупості відповідають віковій нормі. Тони серця ритмічні, звучні. Над легень перкуторно яскравий легеневиий звук, незначне притуплення над верхівками з обох сторін; аускультативно - дихання везикулярне, над верхівками обох легень ослаблене, хрипів немає. Живіт звичайних розмірів, при пальпації м'який, чутливий при пальпації по ходу товстого кишечника. Розміри печінки по Курлову 9,5×8×7 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичні набряки відсутні.

Додаткові методи дослідження: загальний аналіз крові: Ер. - $3,89 \times 10^{12}$ /л; Нв - 108 г/л; КП - 0,78; Л - $10,6 \times 10^9$ /л; е - 2 %, м - 3 %, п - 12 %, с - 63 %, л - 20 %; ШОЕ - 12 мм/год.; цукор крові - 4,35 ммоль/л; біохімічні показники: сулемова проба - 1,72, загальний білок - 70 г/л; сечовина - 4,2 ммоль/л, креатинін - 87,5 мкм/л, тимолова проба - 2,7 од.; антитіла до ВІЛ - не виявлено; аналіз мокротиння на МБТ: мікроскопічно - МБТ [+]; GeneXpert MTB/Rif - виявлено МБТ, стійкість до рифампіцину не встановлено; культурально: на середовищі Левенштейна-Йенсена - МБТ [2+], ВАСТЕК - позитивний. ТМЧ: чутливість збережена.

Рентгенографія ОГК: в легенях симетрично з обох сторін у верхніх і середніх відділах множинні вогнищеві тіні різної інтенсивності з ділянками просвітлення, корені легень розширені. Синуси вільні.

УЗД органів черевної порожнини: патології з боку органів черевної порожнини не виявлено. Виражений метеоризм.

При проведенні бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки виявлено значний дефіцит біфідобактерій, лактобактерій, відсутність кишкових паличок з нормальними ферментативними властивостями та їх заміщення кишковими паличками з пониженою ферментативною активністю (таблиця 1).

Таблиця 1

Результати бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки хворого до початку лікування

Назва мікроорганізмів	Кількість мікроорганізмів в 1 г фекалій	
	норма	у хворого
патогенні мікроби сімейства кишкових	0	не виділені
біфідобактерії	10^8 і більше	10^5
молочнокислі палички	10^7 і більше	10^5
ентерококи	10^{5-7}	не виділені
Кишкові палички:		
з гемолітичними властивостями	0	не виділені
з нормальною ферментативною активністю	10^7	не виділені
з пониженою ферментативною активністю	10^5	10^6
лактозонегативні	10^5	не виділені
мікроби роду протея	10^3	не виділені
інші умовно-патогенні ентеробактерії	10^5	не виділені
стафілококи	10^{4-5}	не виділені
дріжджоподібні гриби	10^3	10^6 гриби роду Candida
спороносні анаеробні палички (клостридії)	10^3	не виділені
гемолізуючий стафілокок	0	не виділені

Виділено умовно-патогенні мікроорганізми - гриби роду Candida.

Антибіотикограма:

1. Дріжджоподібні гриби роду Candida: ністатин, флуконазол, ітраконазол - чутливі.

На основі даних бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту дозволили встановити діагноз: дисбіоз/дисбактеріоз товстого кишечника III ступеня.

На фоні протитуберкульозної терапії хворому було проведено деконтамінацію порожнини товстої кишки на основі результату антибіотикограми - призначено флуконазол по 50 мг 1 раз на добу 10 днів, пробіотик та пребіотик за вищевказаною схемою.

Через 10 днів призначеного лікування хворий відмітив значне зменшення метеоризму, нормалізацію консистенції та частоти випорожнень, покращення апетиту, зникнення дискомфорту в животі.

У кінці інтенсивної фази лікування у пацієнта нормалізувалася температура тіла, значно зменшився кашель, зникла пітливість. Протягом 2 місяців лікування пацієнт набрав 4 кг ваги. За даний період часу всі інтестинальні скарги було ліквідовано.

Після отримання 60 доз протитуберкульозних препаратів при мікроскопічному дослідженні харкотиння кислостійких бактерій не було виявлено, тобто було досягнуто знебацилення. Рентгенологічно в кінці 2 місяця лікування встановлено позитивну динаміку у вигляді часткового розсмоктування вогнищевих змін та регресію деструктивних змін в обох легенях. У загальному аналізі крові було відмічено повну нормалізацію показників.

Після завершення інтенсивної фази лікування після 3-денної перерви прийому рифампіцину було проведено повторне бактеріологічне дослідження порожнинного вмісту товстої кишки (таблиця 2).

Таблиця 2

Результати бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки хворого до початку лікування

Назва мікроорганізмів	Кількість мікроорганізмів в 1 г фекалій	
	норма	у хворого
патогенні мікроби сімейства кишкових	0	не виділені
біфідобактерії	10^8 і більше	10^9
молочнокислі палички	10^7 і більше	10^8
ентерококи	10^{5-7}	10^5
Кишкові палички:		
з гемолітичними властивостями	0	не виділені
з нормальною ферментативною активністю	10^7	10^7
з пониженою ферментативною активністю	10^5	не виділені
лактозонегативні	10^5	не виділені
мікроби роду протея	10^3	не виділені
інші умовно-патогенні ентеробактерії	10^5	не виділені
стафілококи	10^{4-5}	не виділені
дріжджеподібні гриби	10^3	не виділені
спороносні анаеробні палички (клостридії)	10^3	не виділені
гемолізуючий стафілокок	0	не виділені

Як показано в таблиці 2, призначення диференційованої схеми корекції дисбіотичних змін дозволило нормалізувати якісний та кількісний склад мікробіоценозу товстої кишки та елімінувати умовно-патогенний мікроорганізм. Для підтримання нормального складу мікрофлори товстої кишки хворому було продовжено призначення пребіотика в підтримуючій фазі за вищевказаною схемою. В кінці підтримуючої фази лікування бактеріологічне дослідження порожнинного вмісту товстої кишки дозволило підтвердити ефективність призначення пребіотика "Лактувіт" для підтримання нормального складу мікробіоти товстої кишки.

Результати проведеного нами дослідження довели, що застосування диференційованої схеми корекції та профілактики дисбіозу/дисбактеріозу товстої кишки нормалізує основні мікробіологічні показники мікробіоценозу товстої кишки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі встановленим дисбіозом/дисбактеріозом товстої кишки та попереджує розвиток дисбіотичних змін у пацієнтів, в яких до початку лікування спостерігався нормобіоз. Відсутність корекції дисбіотичних змін товстого кишечника призводить до достовірного поглиблення дефіциту облігатної мікрофлори та підвищення вмісту умовно-патогенної мікрофлори, у тому числі, з гемолітичними властивостями.

Аналіз результатів лікування туберкульозного процесу показав, що запропонована схема лікування сприяє підвищенню частоти припинення бакетріовиділення в кінці інтенсивної фази лікування в 1,36 разу, скоротити термін знебацилення на 0,14 міс. та досягти позитивної рентгенологічної динаміки через 2 місяці лікування на 13,8 % частіше порівняно з пацієнтами, які отримують лише протитуберкульозні препарати.

Технічний результат. Спосіб, що заявляється, дозволяє нормалізувати склад мікрофлори товстої кишки у хворих з виявленими дисбіотичними змінами мікробіоценозу товстої кишки та попередити їх розвиток в осіб з нормобіозом, підвищити ефективність лікування туберкульозу легень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом застосування пробіотика у складі комплексного лікування туберкульозу легень, який **відрізняється** тим, що в інтенсивну фазу хіміотерапії призначають комплексний пробіотик (лактобацили та лактококи у кількості $5,0 \times 10^{10}$, біфідобактерії - $1,0 \times 10^{10}$, пропіоновокислі бактерії - $5,0 \times 10^{10}$, оцтовокислі бактерії - $1,0 \times 10^8$) по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів, після чого до закінчення інтенсивної фази лікування призначають повторні 10-денні курси прийому пребіотика лактулози по 10 мл двічі на добу з інтервалами в 10 днів, за потреби проводять деконтамінацію порожнини товстої кишки шляхом індивідуалізованого призначення антибактеріальних та антимікотичних препаратів з урахуванням чутливості виділених умовно-патогенних мікроорганізмів за даними антибіотикограми; у підтримуючу фазу хіміотерапії призначають пребіотик лактулозу по 10 мл один раз на добу протягом 10 днів один раз на місяць до завершення підтримуючої фази.

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

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

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