



(19) **UA** (11) **71 470** (13) **A**
(51)МПК ⁷ **A 61K 35/72**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ДЕКЛАРАЦИОННОМУ ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20031213179, 30.12.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.11.2004

(46) Дата публикации: 15.11.2004

(72) Изобретатель:

Маглеваний Виталий Анатольевич, UA,
Куновский Владимир Владимирович, UA,
Кирик Тарас Петрович, UA,
Андрющенко Виктор Петрович, UA

(73) Патентовладелец:

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛЫ
ГАЛИЦКОГО, UA

**(54) СПОСОБ СЕЛЕКТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ВНУТРИКИШЕЧНОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТО-БИЛИАРНОЙ ЗОНЫ**

(57) Реферат:

Способ селективной коррекции
внутрикишечного гомеостаза у пациентов с
гнойно-воспалительными поражениями органов
панкреато-билиарной зоны заключается в
введении антибактериального препарата. В
качестве такого препарата используют пробиотик
– живой биотерапевтический агент Энтерол 250 и
дополнительно применяют пробиотик Бифилакт
экстра. Препараты применяют на протяжении 10

дней, энтерально на фоне стимуляции спонтанной
механической деконтаминации кишки высокими
очистительными клизмами и прокинетиками.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2004, N 11, 15.11.2004. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **71 470** (13) **A**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 35/72**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF DECLARATIVE PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20031213179, 30.12.2003

(24) Effective date for property rights: 15.11.2004

(46) Publication date: 15.11.2004

(72) Inventor:

Mahliovanyi Vitalii Anatoliiovych, UA,
Kunovskyi Volodymyr Volodymyrovych, UA,
Kyryk Taras Petrovych, UA,
Andriuschenko Viktor Petrovych, UA

(73) Proprietor:

DANYLA HALYTSKYI LVIV STATE MEDICAL
UNIVERSITY, UA

(54) **METHOD FOR SELECTIVE CORRECTION OF INTESTINAL HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH
PYO-INFLAMMATORY LESIONS OF PANCREATO-BILIARY ORGANS**

(57) Abstract:

The method for selective correction of intestinal homeostasis in the patients with the pyo-inflammatory lesions of pancreato-biliary organs comprises the use of probiotic – the live biotherapeutic agent Enterol 250 and probiotic Bifilact extra. The probiotics are taken for 10 days in the setting of the stimulation of the spontaneous mechanical decontamination of the

intestines with high-level purging enemas and prokinetics.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 11, 15.11.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **71 470** (13) **A**
(51)МПК ⁷ **A 61K 35/72**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20031213179, 30.12.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.11.2004

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.11.2004

(72) Винахідник(и):

Магльований Віталій Анатолійович, UA,
Куновський Володимир Володимирович, UA,
Кирик Тарас Петрович, UA,
Андрющенко Віктор Петрович, UA

(73) Власник(и):

Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького, UA

(54) СПОСІБ СЕЛЕКТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ ВНУТРІШНЬО - КИШКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ГНІЙНО - ЗАПАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ ОРГАНІВ ПАНКРЕАТО - БІЛІАРНОЇ ЗОНИ

(57) Реферат:

Спосіб селективної корекції внутрішньо-кишкового гомеостазу у пацієнтів з гнійно-запальними ураженнями органів панкреато-біліарної зони полягає у введенні антибактерійного препарату. Як антибактерійний препарат використовують пробіотик - живий

біотерапевтичний агент Ентерол 250 та додатково вводять пробіотик Біфілакт екстра, препарати вводять протягом 10 діб, ентерально, на фоні стимуляції спонтанної механічної деконтамінації кишки високими очисними клізмами та прокінетиками.

Опис винаходу

Винахід стосується медицини, зокрема хірургії і може бути використаний для селективної корекції внутрішньо-кишкового гомеостазу (СКВКГ) у пацієнтів з гнійно-запальними ураженнями органів панкреато-біліарної зони.

Статистичні дані свідчать, що процес інфікування ділянок деструкції органів панкреато-біліарної зони, особливо паренхіми підшлункової залози та парапанкреатичних просторів спостерігаються у 70% пацієнтів із гострим панкреатитом (ГДП).

Питання приєднання бактерійного компоненту при ГДП, шляхи транслокації мікрофлори та заходи її попередження на сьогодні не мають остаточного вирішення. Так виділення при панкреанекрозі мікроорганізмів, характерних для колонізаційного спектру товстої кишки, є вагомим доказом для твердження, що мікрофлора шлунково-кишкового тракту в умовах його парезу і ушкодженні бар'єрної функції, є одним з основних джерел інфікування девіталізованої тканини підшлункової залози [1].

Цілком очевидно, що інфіковані форми ГДП, а також гнійно-запальні зміни парапанкреатичної зони є абсолютним показом до операції та призначенню анти бактерійної терапії. Однак своєчасна та рання діагностика процесів інфікування є вкрай важкою, саме тому повстає питання про проведення селективної корекції мікрофлори шлунково-кишкового тракту, яка б дозволила попередити процеси бактерійної транслокації, профілакувала б розвиток важких інфекційних ускладнень.

Інфікування вогнищ деструкції в підшлунковій залозі і парапанкреатичному просторі відбувається у 50-70% хворих в різні терміни захворювання, а частка інфекційних ускладнень серед причин смерті хворих з даною патологією складає 80% [1, 2].

Відповідно до бактеріологічних досліджень [2] розподіл патогенних збудників при ГДП складає: *Escherichia coli* 24%, *Pseudomonas spp.* 12%, *Klebsiella spp.* 13%, *Proteus spp.* 6%, *Citrobacter spp.* 1%, *Serratia spp.* 1%, *Enterococcus faecalis* 8%, *Acinetobacter spp.* 1%, *Staphylococcus aureus* 13%, *Streptococcus spp.* 9%, *Candida albicans* 5%, *Bacteroides fragilis* 6%.

Наведені дані, вірогідність приєднання бактерійного компоненту стає основним показом до застосування антибактеріальних препаратів.

Відомим способом селективної деконтамінації мікрофлори шлунково кишкового тракту у хворих гнійно-запальними ураженнями органів панкреато-біліарної зони є масивна антибактерійна терапія яка полягає у дом'язевому та ентеральному введенні пацієнту антибактеріальних препаратів таких як цефтріаксон, триметоприм або цефтазидим та кишкових антисептиків [3].

Проте, таке лікування, на фоні порушеного пасажу по ШГСТ, супроводжується розвитком цілої низки ймовірних ускладнень, а саме: сенсibiliзація організму пацієнта, порушення балансу кишкової мікрофлори, високою ймовірністю розвитку дисбактеріозу та діарейного синдрому, різноманітних алергічних ускладнень та значного зниження імунітету хворого.

В основу винаходу поставлено завдання, шляхом якісної зміни антибактеріального препарату на фоні стимуляції адекватного пасажу по шлунково-кишковому тракту (спонтанна механічна деконтамінація кишки високими очисними клізмами з прокінетиками) забезпечити якісне співвідношення усіх компонентів мікрофлори кишечника, попередити розвиток процесів бактерійної транслокації в умовах дисбіозу товстого кишечника, відновити процеси травлення у хворих з важким перебігом гнійно-запальних уражень органів панкреато-біліарної зони.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі селективної корекції внутрішньо-кишкового гомеостазу у пацієнтів з гнійно-запальними ураженнями органів панкреато-біліарної зони, який полягає у введенні антибактеріального препарату, згідно з винаходом як антибактерійний препарат використовують пробіотик - живий біотерапевтичний агент Ентерол 250 та додатково вводять пробіотик Біфілакт екстра, препарати вводять протягом 10 діб, ентерально, на фоні стимуляції спонтанної механічної деконтамінації кишки високими очисними клізмами та прокінетиками.

Поставлене завдання вирішується ще й тим, що Ентерол 250 вводять по 500мг перша-третя доба тричі на добу, четверта-десята доба - двічі на добу, а Біфілакт екстра - в кількості біфідобактерії $1,5 \times 10^7$ та лактобактерії 10^6 тричі на добу.

Комбіноване комплексне застосування живого біотерапевтичного агента Ентерол 250 та пробіотика Біфілакт екстра на фоні стимуляції спонтанної механічної деконтамінації кишки високими очисними клізмами та прокінетиками є принципово новим підходом стосовно селективної корекції внутрішньо-кишкового гомеостазу, як методу профілактики розвитку процесів бактерійної транслокації, профілакування та лікування діарейного синдрому та кишкового дисбактеріозу у хворих з гнійно-запальними ураженнями органів панкреато-біліарної зони. Поєднане використання препаратів Ентерол 250 та Біфілакт екстра забезпечує максимальний клінічний ефект, обумовлений синергічною дією цих препаратів. Ентерол 250 завдяки своїй здатності пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і грибків забезпечує ефект стабільності балансу мікрофлори кишечника, а Біфілакт екстра сприяє поступленню в організм хворого надлишкової кількості біфідо- та лактобактерій, що створює захисний бар'єр для проникнення патогенних бактерій у судинне русло, попереджує розвиток процесів бактерійної транслокації. Комбіноване застосування препарату Ентерол 250 і Біфілакт екстра та стимуляція спонтанної механічної деконтамінації кишки високими очисними клізмами із прокінетиками, на фоні порушеної перистальтики та картини пневматизації кишечника забезпечує відновлення внутрішньопросвітної мікрофлори на всьому протязі шлунково-кишкового тракту.

Клінічний ефект запропонованого способу селективної корекції внутрішньо-кишкового гомеостазу з використанням даних препаратів прослідковувався у кількісному зменшенні розвитку інфекційних ускладнень (доброякісний абортівний перебіг, розвиток асептичного некрозу з формуванням кист, відтермінування формування абсцесу); відновленні моторики кишечника; можливості проведення масивної антибактеріальної терапії, без порушення біоценозу товстої кишки; профілактиванні вторинних інфекційних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворим з гнійно-запальними ураженнями органів панкреато-біліарної зони вводять ентерально антибактеріальний препарат пробіотик - живий біотерапевтичний агент Ентерол 250 та додатково вводять пробіотик Біфілакт екстра, на фоні стимуляції спонтанної механічної деконтамінації кишки високими очисними клізмами та прокінетиками, починаючи з першої доби поступлення пацієнта протягом 10 діб згідно до запропонованої схеми лікування:

1 доба - 3 доба - Ентерол 250 по 500мг×3 рази на добу,

4 доба - 10 доба - Ентерол 250 по 500мг×2 рази на добу,

1 доба - 10 доба - Біфілакт екстра в кількості біфідобактерії $1,5 \times 10^7$ та лактобактерії 10^6 тричі на добу.

Основний ефект селективної корекції внутрішньо-кишкового гомеостазу полягає в зростанні здатності флори кишечника до колонізації, шляхом підвищення пропорції лакто- та біфідобактерій, які запобігають всмоктуванню продуктів розпаду і як наслідок попереджують розвиток ендотоксикозу, сприяють зниженню запальних реакцій з боку слизовки кишечника, що є альтернативним методом боротьби з хірургічною інфекцією.

Приклад 1

Хворий П., 28 років поступив з гострим інтенсивним больовим синдромом в епігастральній ділянці, нудоту, блювання жовчу АТ 140/60мм.рт.ст, пульс 120, частота дихання 23. З анамнезу відомо, що внаслідок зловживання алкоголем неодноразово відмічав посилення болю у епігастральній ділянці, тривалість приступу до моменту госпіталізації - 3 доби. На момент поступлення лейкоцитоз $14,0 \times 10^9$ /л, гемоглобін 160г/л, діастаза сечі 1024Од, гематокрит 58, заг. білок 86,7, білірубін 13,6, цукор крові 4,6ммоль/л, сечовина 4,2, креатинін 0,145.

Дані УЗД огляду: печінка не виступає з-під краю реберної дуги, край гострий. Структура дрібнозерниста, ехогенність звичайна, утвори не візуалізуються. Внутрішньо-печінкові протоки не розширені. Гепатохоledох 5-6мм. Воротна вена 11мм. Селезінкова 6мм. Жовчевий міхур конкрементів не містить, стінка не потовщена, чітка. Підшлункова залоза нечітка, паренхіма її дрібнозерниста, контур нерівний. Ехогенність знижена. Головка підшлункової залози 38мм., тіло 34мм., хвіст 42мм. В паренхімі хвоста кілька гіпоехогенних включень по 10-12мм.. Вірсунгова протока не розширена. Заочеревинні лімфовузли не збільшені. Набряк заочеревинного простору значно виражений. Ліва нирка не візуалізується за рахунок набряку. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено.

Проведений спосіб запропонованої селективної корекції внутрішньо-кишкового гомеостазу сприяв позитивному перебігу захворювання, стан пацієнта був скомпенсований консервативною терапією без використання агресивного оперативного втручання.

Приклад 2

Хворий Ю., 31 рік поступив з гострим інтенсивним больовим синдромом, профузним блюванням АТ 80/60мм.рт.ст, пульс 120, частота дихання 22. З анамнезу відомо, що внаслідок зловживання алкоголем неодноразово відмічав посилення болей у епігастральній ділянці та попереку, тривалість приступу до моменту госпіталізації - 2 доби. На момент поступлення лейкоцитоз $11,8 \times 10^9$ /л, гемоглобін 118г/л, діастаза сечі 128Од, заг. білок 65,5, білірубін 50,7, цукор крові 11,2ммоль/л, сечовина 7,6, креатинін 0,15.

Дані УЗД огляду: головка підш. 49, тіло 33, хвіст 51, наявність рідини в сальниковій сумці, значний набряк та деструкція клітковини заочеревинного простору. Термін лікування в хірургічному відділенні становив 72 доби. За цей період проведено 6 програмованих оперативних втручань з накладанням єюностом на першій операції. Перше оперативне втручання на 12 добу, починаючи з першої доби проведено інтенсивний курс консервативної терапії з включенням селективної корекції внутрішньо кишкового гомеостазу та раціонального ентерального харчування у ранній післяопераційний період згідно з запропонованою схемою комбінованого застосування Ентерол 250 та Біфілан екстра. Включення в комплекс терапевтичних заходів запропонованої схеми дозволило попередити процеси вторинного інфікування, профілактивати розвиток дисбактеріозу кишки, проводити ентеральне харчування в ранньому післяопераційному періоді. На момент виписки стан пацієнта повністю скомпенсований, що підтверджено даними об'єктивного огляду, лабораторних обстежень, показами УЗД дослідження.

Джерела інформації:

1. Beger H.G., Bittner R., Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. Gastroenterology 1986; 91(2): 433-8.

2. Rattner D.W., Legermate D.A., Lee M.J. et al. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. Am J Surg 1992; 163(1): 105-10.

3. Ho H.S., Frey C.F. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Arch Surg 1997; 132: 487-93

Формула винаходу

1. Спосіб селективної корекції внутрішньо-кишкового гомеостазу у пацієнтів з гнійно-запальними ураженнями

органів панкреато-біліарної зони, що полягає у введенні антибактерійного препарату, який відрізняється тим, що як антибактерійний препарат використовують пробіотик - живий біотерапевтичний агент Ентерол 250 та додатково вводять пробіотик Біфілакт екстра, препарати вводять протягом 10 діб, ентерально, на фоні стимуляції спонтанної механічної деконтамінації кишки високими очисними клізмами та прокінетиками.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що Ентерол 250 вводять по 500мг протягом першої-третьої доби тричі на добу, протягом четвертої-десятої доби - двічі на добу, а Біфілакт екстра - в кількості біфідобактерії $1,5 \times 10^7$ та лактобактерії 10^6 тричі на добу.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 11, 15.11.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.