



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61N 5/067 (2006.01)

A61K 31/409 (2006.01)

A61K 31/255 (2006.01)

A61K 35/74 (2015.01)

A61P 11/04 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014131769/14, 31.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.07.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.07.2014

(45) Опубликовано: 27.12.2015 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ПЫХТЕЕВА Е.Н. "Фотодинамическая терапия в лечении хронического тонзиллита" - автореферат диссертации на соискание уч.ст. к.м.н., М., 2008. RU 2510749 C1 10.04.2014. RU 2235568 C1 10.09.2004. UA 38098 U 25.12.2008. ГОЛУБ А.В. "Бактериальные биопленки - новая цель терапии?" // "Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия", 2012, том 14, (см. прод.)

Адрес для переписки:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8,
МОНИКИ, патентная группа

(72) Автор(ы):

Логунова Елена Витальевна (RU),
Наседкин Алексей Николаевич (RU),
Русанова Елена Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Московской области
"Московский областной научно-
исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского" (ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к отоларингологии, и может быть использовано для лечения хронического тонзиллита. Для этого проводят антимикробную фотодинамическую терапию (ФДТ). При этом перед введением фотосенсибилизатора в лакуны вводят 10% водный раствор N-ацетилцистеина из расчета 2 мл на 1 небную миндалину. Время экспозиции раствора составляет 30-40 минут. Далее проводят антимикробную фотодинамическую терапию небных миндалин. После этого инстиллируют суспензию пробиотика, содержащую в 1 мл не менее 10^7 КОЕ пробиотических культур, в

каждую доступную лакуну. После проведенного лечения в течение 2-3 недель проводят полоскание ротоглотки указанной суспензией пробиотика 1 раз в день. Способ обеспечивает повышение эффективности лечения и предупреждение развития рецидивов за счёт разрушения бактериальной биопленки, после которого патогенная флора небных миндалин переходит в планктонную форму и становится доступной для лазерного воздействия при проведении ФДТ с последующим быстрым восстановлением сапрофитной флоры и образованием новых биопленок. 2 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

N1, стр.23-29. BAAS P et al. "Effect of N-acetylcysteine on Photofrin-induced skin photosensitivity in patients". *Lasers Surg Med.* 1995;16(4):359-67, реферат, найдено 10.03.2015 из PubMed PMID: 7651057. OZCAN C et al. "The inhibitory effect of topical N-acetylcysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic

R U 2 5 7 2 1 5 8 C 1

R U 2 5 7 2 1 5 8 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61N 5/067 (2006.01)*A61K 31/409* (2006.01)*A61K 31/255* (2006.01)*A61K 35/74* (2015.01)*A61P 11/04* (2006.01)*A61M 31/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014131769/14, 31.07.2014**(24) Effective date for property rights:
31.07.2014

Priority:

(22) Date of filing: **31.07.2014**(45) Date of publication: **27.12.2015** Bull. № **36**

Mail address:

**129110, Moskva, ul. Shchepkina, 61/2, korp. 8,
MONIKI, patentnaja gruppa**

(72) Inventor(s):

**Logunova Elena Vital'evna (RU),
Nasedkin Aleksej Nikolaevich (RU),
Rusanova Elena Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe uchrezhdenie
zdravookhraneniya Moskovskoj oblasti
"Moskovskij oblastnoj nauchno-issledovatel'skij
klinicheskij institut im. M.F. Vladimirsogo"
(GBUZ MO MONIKI im. M.F. Vladimirsogo)
(RU)**(54) **METHOD OF TREATING CHRONIC TONSILLITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: antimicrobial photodynamic therapy (PDT) is conducted. Administering a photosensitizer into lacunas is preceded by administering 10% aqueous N-acetylcystein in an amount of 2 ml per 1 tonsil. A solution exposure length makes 30-40 minutes. That is followed by conducting the antimicrobial photodynamic therapy of the tonsils. Thereafter, a probiotic suspension containing at least 10⁷ CFU of probiotic cultures in 1 ml is instilled into each accessible lacuna. The conducted treatment is followed by rinsing oral pharynx

with the above probiotic suspension once a day for 2-3 weeks.

EFFECT: higher clinical effectiveness and prevented recurrences ensured by decomposition of bacterial film, which is followed by transformation of a pathogenic flora of the tonsils into a planktonic form and becomes accessible for laser exposure accompanying the PDT with fast recovery of saprophytic flora and formation of new biofilms.

2 tbl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к отоларингологии, и предназначено для лечения хронического тонзиллита.

Одним из важных аспектов лечения такого заболевания, как хронический тонзиллит, является обеспечение долгосрочного терапевтического эффекта и предотвращение рецидивов. При лечении хронического тонзиллита необходимо учитывать способность бактериальных популяций (более 99%) к образованию специфически организованных, прикрепленных к субстратам биопленок, состоящих из микробных клеток, заключенных в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, их фенотип изменен по сравнению с планктонными клетками. Способность формировать биопленки является составной частью жизненного цикла большинства микроорганизмов и успешной стратегией защиты бактерий от неблагоприятных факторов среды (Хмель И.А. Биопленки бактерий и связанные с ними трудности медицинской практики, ИМГ РАН, 2014 г.). Фактически все антибактериальные препараты эффективны в отношении быстро растущих клеток, тогда как бактерии, живущие в составе биопленок, по физиологическому состоянию и метаболической активности находятся в стационарной фазе роста; кроме того, экзополимерный матрикс биопленки ограничивает диффузию веществ и связывает антимикробные препараты. Таким образом, лечение хронического тонзиллита традиционными методами, направленными на планктонную форму бактерий, может оказаться малоэффективным и способствовать хронизации процесса.

Известен способ лечения хронического тонзиллита (патент RU 2225193 C2, 01.04.2002 г.), заключающийся в том, что проводят ультразвуковое орошение небных миндалин раствором хлоргексидина. Недостатком данного способа является возникновение рецидивов данного заболевания, не поддающихся воздействию хлоргексидина, так как деградации биопленки не происходит, а малые дозы попадающего к патогенной флоре действующего вещества приводят к возникновению резистентных штаммов.

Одним из прогрессивных методов лечения данной группы заболеваний является воздействие лазером, в частности антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ). Из уровня техники известен способ лечения хронического тонзиллита, выбранный за прототип (патент RU 2235568 C1, 10.09.2004 г.). Способ заключается в проведении антимикробной фотодинамической терапии - лакуны небных миндалин прокрашивают фотосенсибилизатором (ФС), время экспозиции составляет 2-3 мин, после чего их промывают физиологическим раствором, после чего миндалины облучают с помощью лазера. Недостатком данного способа является невозможность полной деградации биопленки, особенно зрелой. Лазерное облучение позволяет получить отверстия (перфорации) в биопленках, эти отверстия могут облегчать доступ внутрь биопленок лекарственных соединений, однако это воздействие далеко не так эффективно, как на планктонную форму патогенной флоры. Кроме того, после воздействия АФДТ погибает сапрофитная флора, что способствует росту оставшихся колоний патогенных микроорганизмов, образованию новых биопленок и, следовательно, возникновению рецидивов.

Таким образом, существует потребность в эффективном способе лечения хронического тонзиллита, заключающемся в разрушении бактериальной биопленки, после которого патогенная флора небных миндалин переходит в планктонную форму и становится доступной для воздействия; и в быстром восстановлении сапрофитной флоры, предупреждающем возникновение рецидивов.

Для решения данной проблемы разработан настоящий способ. Способ включает в себя проведение антибактериальной фотодинамической терапии, причем перед введением фотосенсибилизатора в лакуны вводят 10% водный раствор N-ацетилцистеина из расчета

2 мл на 1 небную миндалину, время экспозиции раствора составляет 30-40 мин, проводят антимикробную фотодинамическую терапию небных миндалин, после чего инсталлируют суспензию пробиотика, содержащую в 1 мл не менее 10^7 КОЕ пробиотических культур, в каждую доступную лакуну; после проведенного лечения в течение 2-3 недель проводят полоскание ротоглотки указанной суспензией пробиотика 1 раз в день.

Способ осуществляют следующим образом.

После выявления жалоб больного, сбора анамнеза заболевания, данных эндоскопии, клинико-лабораторных данных и перед проведением АФДТ берут мазок из лакун небных миндалин для определения исходного микробиологического пейзажа, затем лакуны промывают стерильным физиологическим раствором для освобождения их от содержимого. Далее, перед введением фотосенсибилизатора в лакуны вводят 10% водный раствор N-ацетилцистеина (в предлагаемом способе использовали препарат «Флуимуцил», раствор для инъекций и ингаляций) из расчета 2 мл на 1 небную миндалину. Время экспозиции составляет 30-40 минут (мин). По истечении времени лакуны и крипты небных миндалин прокрашивают фотосенсибилизатором (ФС), при этом в качестве ФС используют порфирины хлоринового ряда (использовали ФС «Радахлорин», 0,35% раствора для внутривенного введения), время экспозиции составляет 20 мин, после чего их снова промывают физиологическим раствором, после чего миндалины облучают с помощью лазера (использовали аппарат «Лакта-Милон», длина волны лазерного излучения 662 нм, мощность 500 мВт, время облучения 15-20 минут). Завершающим этапом терапии является инсталляция суспензии пробиотика, содержащей в 1 мл не менее 10^7 КОЕ пробиотических культур (использовали препарат «Флорин форте», разведенный в пропорции 1 пакетик на 5 мл физиологического раствора), в каждую доступную лакуну. После проведенного лечения в течение 2-3 недель проводят 1 раз в день полоскание ротоглотки суспензией пробиотика с указанным содержанием КОЕ в 1 мл.

Контрольные мазки из лакун небных миндалин берут сразу после окончания АФДТ, а также на 3-и, 7-е и 9-е сутки, тем самым осуществляя в динамике микробиологический контроль эффективности АФДТ.

Предлагаемый способ позволяет повысить эффективность лечения за счет местного воздействия препарата, способного разрушать бактериальные биопленки, в результате чего борьба с планктонной формой патогенной флоры становится достаточно осуществимой, и быстрого заселения сапрофитной флоры, сдерживающей рост колоний патогенных микроорганизмов, и образования новых биопленок. Именно сочетание непосредственного, местного воздействия на бактериальные биопленки раствора N-ацетилцистеина указанной концентрации, последующего проведения АФДТ небных миндалин и инсталляции, а также последующих полосканий суспензией пробиотиков, содержащей в 1 мл не менее 10^7 КОЕ пробиотических культур, оказывает желаемый эффект.

Клинический пример 1. Пациент И., 1982 г.р., обратился в ЛОР-клинику с жалобами на запах изо рта, отхождение казеозных пробок, дискомфорт в горле при глотании, боль в мелких суставах. Страдает хроническим тонзиллитом в течение 20 лет, обострения 1 раз в 3-6 мес.

Мезофарингоскопия: небные миндалины I-II степени гипертрофии, гиперемированы, спаяны с небными дужками, небные дужки инфильтрированы, в лакунах - казеоз.

По остальным ЛОР-органам на момент осмотра данных, свидетельствующих об

острой патологии, не выявлено.

Диагноз: гипертрофия небных миндалин I-II степени, хронический тонзиллит.

Пациенту перед АФДТ выполнено промывание лакун небных миндалин 0,9% физиологическим раствором. Взят мазок из лакун для определения микробиологического пейзажа. После пациента расположили полусидя. В лакуны выполнена инсталляция 10% водного раствора N-ацетилцистеина (препарат «Флуимуцил», раствор для инъекций и ингаляций) из расчета 2 мл на 1 небную миндалину. Время экспозиции составило 40 мин. По истечении времени лакуны и крипты небных миндалин прокрасили фотосенсебилизатором «Радахлорин», 0,35% раствором для внутривенного введения, время экспозиции составило 20 мин. После чего лакуны снова промывали физиологическим раствором, после чего миндалины облучали с помощью лазера, длина волны лазерного излучения 662 нм, мощность 500 мВт, время облучения 20 минут. По окончании АФДТ из лакун небных миндалин взят мазок для определения микрофлоры.

Сразу после АФДТ пациенту ввели суспензию пробиотика, содержащую в 1 мл не менее 10^7 КОЕ пробиотических культур (использовали препарат «Флорин форте», разведенный в пропорции 1 пакетик на 5 мл физиологического раствора), в каждую доступную лакуну. После проведенного лечения в течение 3 недель пациенту проводили 1 раз в день полоскание ротоглотки суспензией пробиотика с указанным содержанием КОЕ в 1 мл. Одновременно пациент принимал пробиотик внутрь по инструкции.

В последующие 3-5 дней у пациента возникли реактивные явления, проявляющиеся умеренной гиперемией и отечностью небных миндалин. Контрольные мазки взяты на 3, 7, 9 сутки (см. Таблицу 1).

Таблица 1

Микроорганизмы из лакун небных миндалин	Сроки взятия мазков	До АФДТ	Сразу после АФДТ	На 3 сутки после АФДТ	На 7 сутки после АФДТ	На 9 сутки после АФДТ	Через 2 мес после АФДТ
<i>S. gr. Viridans</i> , КОЕ/мл		$4 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^4$	$4 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^4$
<i>N. sicca</i> , КОЕ/мл		$5 \cdot 10^6$	роста нет	роста нет	роста нет	роста нет	роста нет
<i>Neisseria spp.</i> , КОЕ/мл		$6 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^3$	$4 \cdot 10^3$	$4 \cdot 10^3$	$2 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^4$
<i>S. coag.</i> (Hly-), КОЕ/мл		$6 \cdot 10^4$	роста нет	$2 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^2$
<i>Lactobacillus spp.</i> , КОЕ/мл		-	-	$3 \cdot 10^6$	$3 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^3$	$2 \cdot 10^2$
<i>Bifidobacterium spp.</i> , КОЕ/мл		-	-	$4 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^5$	$4 \cdot 10^3$	$2 \cdot 10^2$

К 9 суткам у пациента при мезофарингоскопии небные миндалины на уровне небных дужек, розовые, лакуны чистые.

В результате наблюдения у данного пациента в течение 6 мес рецидивов не возникало.

Клинический пример 2. Пациентка Ц., 1986 г.р., обратилась в ЛОР-клинику с жалобами на запах изо рта, отхождение казеозных пробок, дискомфорт в горле при глотании. Страдает хроническим тонзиллитом в течение 21 года, обострения 1 раз в 3 мес.

Мезофарингоскопия: небные миндалины II степени гипертрофии, гиперемированы, небные дужки инфильтрированы, в лакунах - казеоз.

По остальным ЛОР-органам на момент осмотра данных, свидетельствующих об острой патологии, не выявлено.

Диагноз: гипертрофия небных миндалин II степени, хронический тонзиллит.

Пациентке перед АФДТ выполнено промывание лакун небных миндалин 0,9% физиологическим раствором. Взят мазок из лакун для определения микробиологического пейзажа. После пациентку расположили полусидя. В лакуны выполнена инсталляция 10% водного раствора N-ацетилцистеина (препарат «Флуимуцил», раствор для инъекций

и ингаляций) из расчета 2 мл на 1 небную миндалину. Время экспозиции составило 30 мин. По истечении времени лакуны и крипты небных миндалин прокрасили фотосенсибилизатором «Радахлорин», 0,35% раствором для внутривенного введения, время экспозиции составило 20 мин. После чего лакуны снова промывали физиологическим раствором, после чего миндалины облучали с помощью лазера, длина волны лазерного излучения 662 нм, мощность 500 мВт, время облучения 20 минут. По окончании АФДТ из лакун небных миндалин взят мазок для определения микрофлоры.

Сразу после АФДТ пациентке ввели суспензию пробиотика, содержащую в 1 мл не менее 10^7 КОЕ пробиотических культур (использовали препарат «Флорин форте», разведенный в пропорции 1 пакетик на 5 мл физиологического раствора), в каждую доступную лакуну. После проведенного лечения в течение 3 недель пациентке проводили 1 раз в день полоскание ротоглотки суспензией пробиотика с указанным содержанием КОЕ в 1 мл. Одновременно пациентка принимала пробиотик внутрь по инструкции.

В последующие 3 дня у пациентки возникли реактивные явления, проявляющиеся умеренной гиперемией и отечностью небных миндалин. Контрольные мазки взяты на 3, 7, 9 сутки (см. Таблицу 2).

Микроорганизмы из лакун небных миндалин	Сроки взятия мазков	До АФДТ	Сразу после АФДТ	На 3 сутки после АФДТ	На 7 сутки после АФДТ	На 9 сутки после АФДТ	Через 2 мес после АФДТ
S. gr. Viridans, КОЕ/мл		$6 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^2$	$1 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^5$
N. sicca, КОЕ/мл		$5 \cdot 10^3$	$3 \cdot 10^2$	роста нет	роста нет	роста нет	роста нет
Neisseria spp., КОЕ/мл		$5 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^4$	роста нет	$2 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^3$
E. faecium, КОЕ/мл		$4 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^3$	$1 \cdot 10^3$	роста нет	роста нет	роста нет
Lactobacillus spp., КОЕ/мл		-	-	$3 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^3$	$1 \cdot 10^2$
Bifidobacterium spp., КОЕ/мл		-	-	$4 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^3$	$1 \cdot 10^2$

К 9 суткам у пациентки при мезофарингоскопии небные миндалины на уровне небных дужек, розовые, лакуны чистые.

В результате наблюдения у данной пациентки в течение 2 мес рецидивов не возникало.

Предлагаемый способ прост и доступен, позволяет повысить эффективность лечения хронического тонзиллита за счет местного воздействия раствора N-ацетилцистеина определенной концентрации, способного разрушать бактериальные биопленки; последующее проведение АФДТ небных миндалин оказывает мощный терапевтический эффект на полученную в результате действия раствора N-ацетилцистеина планктонную форму патогенной флоры, лишенную экзополимерного матрикса; инсталляция суспензии пробиотиков в лакуны сразу после АФДТ, а затем последующее полоскание ротоглотки этой суспензией способствуют скорейшему восстановлению сапрофитной микрофлоры и способствует профилактике рецидивов.

Формула изобретения

Способ лечения хронического тонзиллита, включающий проведение антимикробной фотодинамической терапии, отличающийся тем, что перед введением фотосенсибилизатора в лакуны вводят 10% водный раствор N-ацетилцистеина из расчета 2 мл на 1 небную миндалину, время экспозиции раствора составляет 30-40 минут, проводят антимикробную фотодинамическую терапию небных миндалин, после чего инсталлируют суспензию пробиотика, содержащую в 1 мл не менее 10^7 КОЕ пробиотических культур, в каждую доступную лакуну; после проведенного лечения в

течение 2-3 недель проводят полоскание ротоглотки указанной суспензией пробиотика
1 раз в день.

5

10

15

20

25

30

35

40

45