



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **33027** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61P 31/00**  
**A61K 35/14**

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 ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ІЗ СУПУТНІМ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ**

1

2

(21) u200801127

(22) 30.01.2008

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) ІВАНОВА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, UA, ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ЛІПАТНІКОВА ГАННА СЕРГІЇВНА, UA

(73) ІВАНОВА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, UA, ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ЛІПАТНІКОВА ГАННА СЕРГІЇВНА, UA

(57) 1. Спосіб лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки у хворих із супутнім синдромом подразненого кишечника, що включає введення антибактеріальних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково вводять імуноактивний препарат імунофан.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що імунофан вводять 0,05% розчин по 1,0 мл (50 мг) внутрішньом'язово 1 раз на добу, протягом 5-7 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування та профілактики внутрішніх хвороб, зокрема гастроентерології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана із широким розповсюдженням пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК) серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, однак зберігаються зростання числа рецидивів і розвиток ускладнень захворювання. Тривале використання антибактеріальних препаратів негативно впливають на секреторну і моторну функцію кишечника, що приводить до послаблення бар'єрної і детоксикаційної активності кишечника з розвитком синдрому подразненого кишечника. До теперішнього часу раціонального способу лікування коморбідної патології цих захворювань не розроблено. Спосіб лікування ПВ ДПК включає антибактеріальну терапію (кларитроміцину і метронідазолу), яка спрямована на ліквідацію *Helicobacter pylori* [Кирика Н.В. и соавт. Эффективность различных схем антихелико-бактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. - 2004.- №2. - С.18-22]. Цей спосіб єдиний, що відомий, і тому він обраний в якості прототипу.

Тому для підвищення ефективності лікування ПВ ДПК з синдромом подразненого кишечника запропоновано використання бактеріальних препаратів - еубіотиків, які призначені для корекції дисбіотичних зсувів у мікробному ценозі [Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е. Дисбіотичні порушення кишечника і шляхи їх корекції // Суч.гастроентерологія.- 2006.-

№2(28).- С.30-33]. Однак у деяких випадках замість придушення зростання патогенної мікрофлори вони викликає загибель власних клітин та обумовлюють неадекватну реакцію імунної системи, що уповільнює процеси регенерації і репарації слизової оболонки ДПК.

До недоліків прототипу відноситься те, що при використанні вказаного способу не знижується можливість розвитку рецидивів ПВ ДПК в осіб з проявами синдрому подразненого кишечника, оскільки в них залишається наявність вторинних імунодефіцитних станів. Існуючий спосіб не забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу, оскільки не включає до свого складу імуноактивних препаратів, тому необхідно подальше вдосконалення вказаного способу.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу лікування хворих на ПВ ДПК з супутнім синдромом подразненого кишечника, а саме зниження можливості виникнення в подальшому рецидивів ПВ ДПК, а в патогенетичному плані зменшенню проявів імунодефіцитних станів.

Для реалізації вказаної авторами корисної моделі задачі пропонується додаткове призначення хворим на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника сучасного імуноактивного препарату імунофану 0,05% розчин по 1,0мл (50мг) внутрішньом'язово 1 раз на добу, курс лікування 5-7 ін'єкцій.

Дана пропозиція базується на вперше виявленій авторами корисної моделі закономірності, яка заключається в тому, що введення імунофану сут-

(13) **U**  
(11) **33027**  
(19) **UA**

тево зменшується ризик виникнення рецидивів у хворих на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника, причому імунофан володіє регуляторною дією не тільки на показники клітинної ланки імунітету на продукцію цитокінів (IL-2, ФНП $\alpha$ ).

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворим на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника призначали антихелікобактерні препарати (амоксацилін 1000мг 2 рази на добу, фуразолідон 500мг 3 рази на добу, де-нол 400мг 2рази на добу, омепразол 20мг 2 рази на добу протягом 1 тижня) та еубіотики - лактовіт-форте по 2таб. 4 рази на добу протягом двох тижнів та додатково - імунофан по 1,0мл (50мг) внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5-7 діб поспіль, тобто курс лікування складає 5-7 ін'єкцій.

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу лікування хворих на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника було обстежено дві групи пацієнтів по 56 хворих віком від 20 до 56 років (88 чоловіків та 24 жінок). Хворі першої групи одержували лікування ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника згідно до відомого способу-прототипу, хворі другої групи - згідно до заявленого способу.

При проведенні клінічному обстеженні хворих обох груп вивчали можливість з'явлення клінічної симптоматики, яка свідчила про розвиток рецидивів ПВ ДПК: скарги на печію і голодні болі пред'являли 80% осіб першої і 78% пацієнтів другої групи, сухість у роті та виникнення болю в епігастрії через 20-30хвил. після їжі - 69% і 71% хворих відповідно, нудота і зниження апетиту - 40% і 54% відповідно. При об'єктивному обстеженні виявило болючість в епігастрії і в правому підребер'ї у 89% хворих першої і 92% пацієнтів другої групи. На фоні проведеної терапії з використанням імунофану у 46 (82,1%) пацієнтів першої групи до кінця лікування повністю купірувалися болі в епігастрії, нудота і зниження апетиту - у 43 (76,8%). В той же час у пацієнтів другої групи болі в епігастрії зникли лише у 21 (37,5%) обстежених. Отже, заявлений спосіб має суттєві переваги перед відомим способом-прототипом, оскільки він сприяє прискоренню ліквідації проявів рецидиву ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника в середньому 2,2 рази.

Імунологічні показники у пацієнтів обох груп до початку лікування були однотиповими та характеризувались Т-лімфопенією (зниження рівня CD-3+клітин у хворих першої групи до  $51,1\pm 2,0\%$  і в другій - до  $48,3\pm 2,2\%$ , при регіональній нормі для осіб даного віку  $62,3\pm 1,4\%$  ( $P<0,001$ ). У всіх обстежених відмічався суттєвий дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+). Так,

середній показник вмісту CD4+-лімфоцитів в периферійній крові був знижений в першій групі в 1,4 рази, в другій - в 1,6 рази і складав відповідно  $31,3\pm 0,8\%$  і  $25,8\pm 1,4\%$  (при нормі  $42,5\pm 1,8\%$ ;  $P<0,001$ ). Кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) була помірно зниженою, складаючи в середньому у пацієнтів першої групи  $22,6\pm 0,9\%$  і другої -  $17,5\pm 1,2\%$  (у здорових -  $18,3\pm 1,4\%$ ;  $P>0,05$ ). Виходячи з цього в обох групах був знижений імунорегуляторний індекс CD4/CD8, а саме в першій групі він складав  $1,38\pm 0,04$ , а в другій -  $1,47\pm 0,09$  що було нижче норми в 1,6 рази ( $P<0,05$ ). Таким чином, до початку проведення лікувальних засобів, спрямованих на ліквідацію клінічних проявів рецидиву ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника, у всіх хворих мали місце чітко виражені ознаки вторинного імунодефіцитного стану.

У хворих на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника в гострому періоді були також виявлено суттєве підвищення концентрації у крові прозапальних (IL-2, ФНП $\alpha$ ) цитокінів. Вміст IL-2 у крові був підвищений у хворих обох груп у середньому в 2,6 рази ( $151,2\pm 3,1$ пг/мл;  $151,6\pm 2,3$ пг/мл;  $P<0,01$  відповідно). Підвищення рівня ФНП $\alpha$  у крові хворих на ПВ ДПК в першій групі у було середньому в 2,3 рази ( $217,8\pm 2,4$ пг/мл;  $P<0,01$ ), в другій групі - в 2,25 рази ( $216,4\pm 3,4$ пг/мл;  $P<0,01$ ). Таким чином, підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-2, ФНП $\alpha$ ) у сироватці крові при ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника свідчить про наявність в організмі активного запального процесу.

Здійснення повторного імунологічного обстеження у хворих на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника після завершення курсу лікування показало, що в другій групі, які отримувала імунофан, відмічалась чітко виражена позитивна динаміка більшості вивчених імунологічних показників, в тому числі ліквідація Т-лімфопенії, зростання рівня CD4+-лімфоцитів, нормалізація значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, який відбиває співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів. У хворих другої групи після завершення імунокорекції рівень CD-3+клітин складав  $60,2\pm 2,5\%$ , CD-4+-лімфоцитів -  $40,2\pm 2,1\%$ , коефіцієнт CD4/CD8 -  $1,85\pm 0,05$ , що відповідає межах норми (див. таблицю). В той же час в першій групі, незважаючи на деяке покращання імунологічних показників, на час закінчення лікування зберігалась помірно виражена Т-лімфопенія -  $52,5\pm 2,5\%$  ( $P<0,01$ ), зниження рівня CD4+-лімфоцитів ( $30,5\pm 2,1\%$ ;  $P<0,05$ ). Коефіцієнт CD4/CD8 в другій групі складав в середньому  $1,55\pm 0,05$ , що було вірогідно нижче норми ( $P<0,05$ ) та показника другої групи.

Таблиця.

Вплив заявленого способу лікування на імунологічні показники та рівень прозапальних цитокінів у хворих на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника

Імунні показники	Перша група (n=56)		Друга група (n=56)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD3+ % 10 <sup>9</sup> /л	51,1±2,0	52,5±2,5	48,3±2,2	60,2±2,5*
	0,82±0,03	1,0±0,04	0,82±0,04	1,20±0,04***
CD4+ % 10 <sup>9</sup> /л	31,3±0,8	30,5±2,1	25,8±1,4	40,2±2,1*
	0,5±0,01	0,65±0,02	0,44±0,01	0,80±0,03***
CD8+ % 10 <sup>9</sup> /л	22,6±0,9	19,6±0,8	17,5±1,2	21,8±1,2
	0,36±0,01	0,38±0,01	0,29±0,01	0,44±0,02**
CD4/CD8	1,38±0,04	1,55±0,05*	1,47±0,09	1,85±0,05*
ФНП $\alpha$ пг/мл	217,8±2,4	184±2,8	216,4±3,4	102,±2,1*
IL-2 пг/мл	151,2±3,1	113,7±2,8	151,6±2,3	60,2±1,6**

Примітка: в табл. вірогідність різниці між показниками до та після лікування у кожній групі: \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001.

Після завершення лікування згідно до заявленого способу спостерігалася тенденція до нормалізації рівня цитокінів прозапальної (ФНП- $\alpha$ , IL-2) дії (див таблицю). У хворих на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника, які приймали імунофан відмічалася вірогідне зниження рівня ФНП $\alpha$  у крові. Так, вміст ФНП $\alpha$  у сироватці крові в обстежених в другій групі складав 102,1±2,1 пг/мл, що було в 2,1 разів нижче у порівнянні з початково високим рівнем (216±3,4 пг/мл; P<0,01). У хворих першої групи вміст ФНП $\alpha$  залишався стабільно високим (184±2,8 пг/мл; P<0,05).

З таблиці видно, що мало місце також зниження концентрації прозапального цитокіну IL-2 в сироватці крові в обстежених хворих, причому після завершення курсу імунокорекції імунофаном (друга група) спостерігалася нормалізація цього показника. Таким чином, протизапальні властивості імунофану виявляються у зниженні рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові. Отже, додаткове включення імунофану в комплекс лікування хворих на ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника забезпечує імунорегуляторний ефект як відносно клітинних показників імунітету, так і стосовно продукції прозапальних цитокінів та їхнього вмісту у сироватці крові хворих. В клінічному плані це забезпечує профілактику розвитку рецидивів ПВ ДПК у цих хворих.

Приводимо конкретні приклади використання заявленої корисної моделі.

Приклад 1.

Хворий Д., 34 років, службовець, звернувся за допомогою на другу добу захворювання на ПВ ДПК.

З анамнезу - хворіє на ПВ ДПК протягом 3 років, з частотою рецидивів захворювання 2 рази на рік (весна, осінь); 1 рік тому виставлено клінічний діагноз синдрому подразненого кишечника (наявність метеоризму, нестійкого стільця, в аналізі калу - підвищення росту протеолітичної і зниження росту цукролітичної флори).

Імунограма хворого Д. до початку лікування: лімфоцити - 1,5Г/л, CD-3 - 47% (0,71Г/л), CD-4 -

31% (0,47Г/л), CD-8 - 23% (0,35Г/л), CD-4/CD-8 - 1,35, CD-22 - 20% (0,3Г/л); цитокіновий профіль: IL-2 - 160,3 пг/мл, ФНП- $\alpha$  - 320,4 пг/мл.

Заключення по імунограмі: виражена Т-лімфопенія, дефіцит кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшення імунорегуляторного індексу; спостерігається дисбаланс цитокінової системи у суттєвому підвищенні прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , IL-2) і зниження в 3,3 разів.

На підставі даних імунологічного обстеження хворому встановлено клінічний діагноз: ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника.

У зв'язку з цим хворому призначено лікування відповідно до заявленого способу - імунофан по 1,0 мл (50 мг) 1 раз на добу внутрішньом'язово, усього 5 інфекцій.

Під впливом проведеного лікування стан хворого суттєво покращився вже на третю добу вживання імунофану, на 4-у добу лікування зникли болі в епігастрії, а на 6-у добу від початку лікування - почуття тяжкості у животі. За даними диспансерного нагляду протягом 1 року, ознак розвитку рецидиву ПВ ДПК та ознаки синдрому подразненого кишечника не виявлено.

Після завершення лікування за допомогою заявленого способу було проведено повторне імунологічне дослідження. Дані імунограми: лімфоцити - 2,0Г/л, CD-3 - 65% (1,3Г/л), CD-4 - 45% (0,9Г/л), CD-8 - 22% (0,44Г/л), CD-4/CD-8 - 2,02, CD-22 - 21% (0,44Г/л); цитокіновий профіль: IL-2 - 59,7 пг/мл, ФНП- $\alpha$  - 100,4 пг/мл.

Отже, в результаті проведеного повторного імунологічного дослідження було встановлено чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, а саме, ліквідація Т-лімфопенії (CD3+ - 65%), збільшення кількості Т-хелперів (CD4+ - до 45%), знизився до норми рівень прозапальних цитокінів. Таким чином, профілактики рецидивів АД за допомогою заявленого способу забезпечило досягнення результатів профілактики, оскільки рецидиву у хворого Д був відсутній.

Таким чином, заявлений спосіб сприяє покращенню клінічного перебігу рецидиву ПВ ДПК у

хворих із супутнім синдромом подразненого кишечника у порівнянні із відомим способом-прототипом. Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та

алергічних реакцій на введення імунофану. Спосіб не потребує коштовних препаратів, економічно корисний і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.