



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **16766** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61K 31/05** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКУ НА ТЛІ ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ**

1

(21) u200602765

(22) 15.03.2006

(24) 15.08.2006

(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Круглова Оксана Вікторівна

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Круглова Оксана Вікторівна

(57) 1. Спосіб лікування хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з дисбіозом кишечника на тлі вторинного імунodefіциту, що

2

включає введення гепатозахисного препарату глутаргіну та еубіотику біфіорму у середньотерапевтичних дозах, який **відрізняється** тим, що додатково вводять імуноактивний препарат циклоферон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, циклоферон вводять у вигляді 12,5 % розчину по 2,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу 7-10 діб після, у подальшому - по 2,0 мл через день ще 3-5 ін'єкцій препарату.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до гастроентерології та торкається способів лікування хронічної патології органів травлення.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю в сучасних умовах захворюваності на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) та частим виникненням у таких хворих супутнього дисбіозу кишечника (ДБК), особливо серед мешканців екологічно несприятливих регіонів України та інших країн СНД, з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками та радіонуклідами. Наявність супутнього ДБК негативно впливає як на загальний стан хворих, так і на імунну систему, сприяє розвитку вторинних імунodefіцитних станів, що робить недостатньо ефективними існуючі способи лікування хворих на дану патологію. Тому потрібна подальша розробка досить ефективних способів лікування ХНХ, сполученого з ДБК, що має суттєве значення для клінічної практики

Існує спосіб лікування хворих на ХНХ, сполучений з ДБК на тлі вторинного імунodefіциту шляхом введення гепатопротекторних препаратів, а саме сілібору та еубіотиків - лактобактерину, колибактерину та інших [Киртич Л.П. Дисбактеріоз кишечника при гепатобіліарній патології // Журнал практического врача. - 1997. - №2. - С. 25-26.]. Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки у частини хворих спостерігається у подальшому наявність загострень ХНХ та збереження явищ дисбіозу кишечника.

Відомий також спосіб лікування хворих на

ХНХ, сполучений з ДБК на тлі вторинного імунodefіциту шляхом введення хворим фітозборів та еубіотиків [Гасанов А.И., Кулиева Э.М. Дисбактериозы. Принципы лечения // Новости медицины и фармации. - 2004. - №3. (143). - С. 1-3]. Однак при використанні цього способу недостатньо забезпечений гепатозахисний ефект, що в свою чергу сприяє подальшому розвитку дисбіотичних проявів.

Тому був розроблений спосіб лікування хворих на ХНХ, сполучений з ДБК на тлі вторинного імунodefіциту шляхом використання в якості гепатопротекторного препарату глутаргіну, а в якості еубіотику - біфіорму

Заявка - [МПК<sup>7</sup> А61К 31/18]. - №2003043755. - Позитивне рішення на видачу деклараційного патенту України від 23.04.2003 "Вихідний №21835/а Український інститут промислової власності від 27.10.2003 р., Патент А 63478 від 15.01.2004.

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків способу-прототипу відноситься те, що у хворих з високими низькими показниками імунітету, особливо тих, що мешкають в екологічно несприятливих регіонах, використання існуючого способу-прототипу не забезпечує нормалізацію функціонального стану печінки, і тому патологічний процес у таких випадках має тенденцію до подальшого прогресування, причому одночасно погіршуються як показники клітинного імунітету, так і показники системи інтерферону.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу лікування хворих

(13) **U**

(11) **16766**

(19) **UA**

на ХНХ, сполученого з ДБК на тлі вторинного імунodefіциту, прискорення досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання, нормалізація функціонального стану печінки та мікрофлори кишечника та відновлення імунологічного гомеостазу. Ця задача реалізується шляхом додаткового використання в якості імунoактивного препарату циклоферону.

Циклоферон - це низькомолекулярний індуктор інтерферону з широким спектром біологічної дії, володіючий водночас імунomodуючою, протівірусною та протизапальною активністю, активно впливаючий на цитокіновий профіль хворих та стимулюючий синтез ендogenous інтерферону. Даний препарат є в достатній кількості в аптечній мережі України та доступний за ціною.

Наша пропозиція базується на вперше встановленій нами закономірності, що введення циклоферону додатково до глутаргін та біфіформу дозволяє значно покращити результати лікування, що в патогенетичному плані пов'язано з активацією імунної системи та суттєвим посиленням продукції ендogenous інтерферону. Раніше циклоферон при лікуванні хворих на ХНХ, сполучений з ДБК на тлі вторинного імунodefіциту не використовувався.

У технічному плані заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворим на ХНХ, сполучений з ДБК на тлі вторинного імунodefіциту, призначають в якості гепатозахисного препарату глутаргін, в якості еубіотика - біфіформ у середньотерапевтичних дозах та додатково вводять циклоферон по 2,0мл 12,5% розчину внутрішньом'язово один раз на добу 7-10 діб поспіль, у подальшому препарат призначають по 2,0мл через день, ще 3-5 ін'єкцій препарату.

При розробці корисної моделі нами було обстежено 80 хворих з діагнозом ХНХ, сполученого з ДБК на тлі вторинних імунodefіцитних станів, з яких перша група (40 осіб) отримувала лікування згідно до заявленого способу та друга група (теж 40 осіб) - згідно до існуючого способу-прототипу. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, тривалістю та частотою загострень ХНХ і ступенем ДБК.

До початку проведення лікування скарги у обстежених хворих обох груп були однотиповими та відповідали клінічному діагнозу ХНХ, сполученого з ДБК. Дійсно, більшість обстежених скаржилися на тупий ниючий біль або тяжкість у правому підбер'ї, біль по ходу товстої кишки, здуття животу,

бурчання у животі, гіркоту у роті, відрижку, нудоту, нестійкий стілець. При об'єктивному обстеженні встановлено наявність помірної гепатомегалії (печінка виступала на 2-4см з-під краю реберної дуги), чутливості печінкового краю при пальпації, позитивні симптоми Кера та Ортнера, болісність по ходу товстої кишки при пальпації. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини було встановлено, що у всіх хворих були потовщені стінки жовчного міхура, в порожнині міхура детрит. У більшості випадків відмічалася також деформація жовчного міхура перетинками. При бактеріологічному обстеженні калу встановлено переважання лактозонегативних штамів кишкової палички, наявність у калі деяких патогенних або умовнопатогенних мікроорганізмів (золотистий плазмoкоагулюючий стафілокок, вульгарний протей та інші, переважно в кількості  $10^3$ - $10^6$ /г фекалію).

При розробці заявленого способу було також вивчено динаміку клітинних показників імунітету та концентрації сироваткового інтерферону. При цьому було встановлено, що до початку проведення лікування в обох групах - першій та другій, мали місце помірно виражені порушення з боку імунологічних показників та зниження концентрації сироваткового інтерферону відносно норми (таблиця 1). Ці обставини можна пояснити тим, що усі обстежені постійно мешкали в екологічно несприятливих умовах, у великому індустриальному регіоні з високим рівнем забруднення довкілля відходами та викидами великих промислових підприємств гірнoвугільної, хімічної, металургійної, коксохімічної промисловості, що негативно впливає на стан імунної системи та сприяє формуванню вторинного імунodefіциту.

Так, з таблиці 1 видно, що в обох групах обстежених хворих до початку проведення лікування мала місце Т-лімфопенія (зниження кількості CD3+-лімфоцитів у відносному числі в 1,4 рази та абсолютної кількості - в 1,5 рази відносно норми), зниження числа циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів (CD4+) у відносному підрахунку в 1,2 рази та абсолютному - в 1,4 рази ( $P<0,01$ ), вірогідне зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зниження показника РБТЛ у середньому в 1,5 рази ( $P<0,01$ ), що свідчить про суттєве пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів. Відмічено також вірогідне зниження концентрації сироваткового інтерферону (ІФ) - в середньому в 1,8 рази відносно норми ( $P<0,01$ ).

Таблиця 1

Вихідні показники імунітету та рівня сироваткового ІФ в обстежених хворих на ХНХ, сполучений з ДБК на тлі вторинного імунodefіциту ( $M\pm m$ )

Вивчені показники	Норма	Способи лікування		Р
		Заявлений спосіб (n=40)	Існуючий спосіб (n=40)	
CD3+, %	69,2±2,0	50,1±1,6*	59,6±1,7*	>0,1
Г/л	1,3±0,04	0,85±0,03**	0,86±0,03**	>0,1
CD4+, %	45,5±1,5	36,9±1,1*	37,5±1,2*	>0,1
Г/л	0,86±0,03	0,63±0,02**	0,64±0,02**	>0,1

Продовження таблиці 1

Вивчені показники	Норма	Способи лікування		Р
		Заявлений спосіб (n=40)	Існуючий спосіб (n=40)	
CD8+, % Г/л	22,4±1,0 0,42±0,02	21,8±0,9 0,37±0,01	22,1±0,8 0,38±0,01	>0,1 >0,1
CD4/CD8	2,03±0,03	1,69±0,03**	1,7±0,02**	>0,1
РБТЛ, %	68,8±2,5	46,3±2,2**	46±2,5**	>0,1
ІФ сироватки, МО/мл	5,6±0,2	3,1±0,15**	3,3±0,18**	>0,1

Примітки: у таблицях 1 та 2 вірогідність різниці відносно норми: \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ; стовпчик р - достовірність різниці між показниками в першій групі та другій групі.

При повторному обстеженні, яке було проведено після завершення лікування було встановлено, що в першій групі, яка отримувала відповідно до заявленого способу, відмічена ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищення до нижньої межі норми показника РБТЛ. Відмічена також нормалізація концентрація ІФ сироватки (дивись таблицю 2). У другій групі, що лікувалася за допомогою існуючого способу-

прототипу - також відмічалася позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, однак суттєво менше виражена: зберігалася помірна Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Показник РБТЛ був вірогідно знижений відносно норми, так і відносно аналогічного показника у хворих першої групи ( $P < 0,05$ ). Концентрація сироваткового інтерферону залишалася вірогідно нижче за норму ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2

Вплив заявленого та існуючого способу-прототипу на імунологічні показники та концентрацію сироваткового ІФ в обстежених хворих на ХНХ, сполучений з ДБК на тлі вторинного імунодефіциту ( $M \pm m$ )

Вивчені показники	Норма	Способи лікування		Р
		Заявлений спосіб (n=40)	Існуючий спосіб (n=40)	
CD3+, % Г/л	69,2±2,0 1,3±0,04	68,1±1,8 1,2±0,03	55,4±1,9* 0,96±0,03*	<0,05 <0,05
CD4+, % Г/л	45,5±1,5 0,86±0,03	44,3±1,1 0,81±0,02	39,9±1,2* 0,68±0,02*	=0,05 <0,05
CD8+, % Г/л	22,4±1,0 0,42±0,02	22,81±1,2 0,41±0,02	22,9±1,3 0,4±0,02	>0,1 >0,1
CD4/CD8	2,03±0,03	1,94±0,02	1,74±0,02**	<0,01
РБТЛ, %	68,8±2,5	63,2±2,8	50,2±2,2*	<0,05
ІФ сироватки, МО/мл	5,6±0,2	5,86±0,22	3,9±0,16*	<0,05

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу лікування хворих на ХНХ, сполучений з ДБК на тлі вторинного імунодефіциту має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. При використанні заявленого способу відмічено суттєве підвищення показників клітинного імунітету, нормалізація функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Показово, що водночас відмічено підвищення концентрації сироваткового інтерферону до верхньої межі норми, що свідчить про активацію продукції ендogenous інтерферону.

Таким чином, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу лікування хворих на ХНХ, сполученого з ДБК на тлі вторинного імунодефіциту обумовлює ліквідацію імунологічних порушень, сприяє підвищенню працездатності обстежених та якості їхнього життя.

Наводимо конкретні приклади щодо викорис-

тання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хвора Л., 36 років, вчитель хімії, страждає на ХНХ з супутнім ДБК протягом останніх 6 років, загострення запального процесу в жовчному міхурі відмічається 2-3 рази на рік, переважно після порушення дієти (вживання жирних, смажених, гострих страв). Два роки тому встановлено наявність хронічного коліту, при бактеріологічному обстеженні калу встановлено наявність ДБК. Неодноразово лікувалася в стаціонарі та амбулаторно. Оскільки загострення хронічної патології жовчного міхура мало тривалий перебіг, хвора була проконсультована клінічним імунологом. При проведенні імунологічного спостереження отримані такі результати: CD3+ - 49% (0,78Г/л), CD4+ - 36% (0,58Г/л), CD8+ - 22% (0,35Г/л), CD4/CD8 - 1,64, CD22+ - 21% (0,34Г/л), показник РБТЛ з ФГА - 34%, ЦІК - 3,02г/л. Висновок імунолога: вторинний

імунодефіцит по відносному супресорному варіанту з суттєвим зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів та активацією імунокомплексних реакцій. Виходячи з клініко-імунологічних даних, клінічним імунологом встановлено наявність у хворої вторинного імунодефіцитного стану, середнього ступеню важкості.

Чергове загострення ХНХ на тлі ДБК виникло учора після надмірного вживання жирної смаженої їжі (була на дні народження подруги).

Хвора скаржилася на тяжкість в правому підребер'ї, періодично виникаючий біль, переважно після порушень дієти, загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності, гіркий смак у роті, сухість у роті, почастішення випорожнень до 2 раз на день, кал оформлений, коричневого кольору, помірно розріджений. При огляді загальний стан задовільний, з боку легень та серця без вираженої патології. Пульс 80 за хвилину, ритмічний, задовільних якостей. Артеріальний тиск 110/75 мм рт. ст. Скleri субіктеричні, шкіра нормального кольору. Живіт чутливий при пальпації у правому підребер'ї та по ходу низхідного відділу товстої кишки. Печінка виступає на 1-1,5 см з-під краю реберної дуги, чутлива при пальпації, консистенція помірно щільна. Позитивний симптом Кера, симптом Ортнера - помірно позитивний. При УЗД органів черевної порожнини відмічено збільшення розмірів печінки, підвищення її лунощільності, потовщення стінок жовчного міхура до 6 мм, в порожнині міхура конкременти відсутні.

Бактеріологічне обстеження калу: зниження рівня біфідобактерій до  $10^6$ - $10^7$ , лактобактерій з низькою ферментативною активністю - до  $10^5$ - $10^6$ , підвищення вмісту умовно патогенних мікроорганізмів, а саме протеїв - до  $10^5$  ентеробактерій (цитробактер, ентеробактер, клебсієла) - до  $10^3$ , Staph. aureus - до  $10^5$ , наявність підвищеного рівня кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями до  $10^5$ - $10^6$ , та дріжджоподібних грибів роду Candida. Заключення: дисбіоз кишечника II ст.

Загальний аналіз крові Ер.  $4,8 \cdot 10^{12}/л$ , Hb - 128 г/л, КП - 0,95, Л.  $-12,5 \cdot 10^9/л$ : е. - 2%, п. - 4%, с. - 58%, л. - 21%, м. - 3%. ШОЕ - 22 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір жовтий, реакція слабокисла, питома вага 1012, цукор та білок не виявлено. Імунологічне обстеження: CD3+ - 51%, CD4+ - 36,1%, CD8+ - 21,8%, CD4/CD8 - 1,52. Показник РБТЛ - 46,4%. Дослідження сироваткового інтерферону - 3,1 МО/мл. Таким чином, у хворої Л. відмічається наявність вторинного імунодефіцитного стану.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження встановлений діагноз: Хронічний некалькульозний холецистит, стадія загострення. Дисбіоз кишечника II ст. Вторинний імунодефіцит по відносному супресорному варіанту.

Призначено лікування відповідно до заявленої способу, а саме введення глютаргіну по 0,5 г (2 таблетки) 3 рази на день протягом 10 днів поспіль, та біфіформ по 2 капсули 3 рази на добу протягом 7 днів поспіль та потім по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2 тижнів та циклоферон по 2,0 мл 12,5%

розчину внутрішньом'язово один раз на добу 7 днів поспіль, у подальшому препарат призначали по 2,0 мл через день, ще 3 ін'єкції препарату.

При динамічному спостереженні було встановлено, що використання заявленого способу лікування позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворої Л. Дійсно, через два тижні після початку лікування загальний стан хворої задовільний, тяжкість у правому підребер'ї та гіркота у роті зникли.

Загальний аналіз крові: Ер.  $4,5 \cdot 10^{12}/л$ , Hb - 120 г/л, КП - 0,85, Л.  $-9,5 \cdot 10^9/л$ : е. - 1%, п. - 4%, с. - 56%, л. - 22%, м. - 5%. ШОЕ - 10 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір солом'яножовтий, реакція слабокисла, питома вага 1012, цукор та білок не виявлено, еритроцити та лейкоцити відсутні. При бактеріологічному обстеженні калу золотистого стафілококу не виявлено, переважають лактозопозитивні кишкові палички. Імунологічне дослідження після завершення курсу лікування дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості CD3+-клітин до 68%, CD4+ - до 46%, CD8+ - 22%. Відмічено також нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - 1,93, показник РБТЛ досягнув нижньої границі норми - 63,4%; концентрація сироваткового інтерферону збільшилося до 5,8 МО/мл.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після виписки з стаціонару загострень ХНХ на тлі ДБК не було, самопочуття та загальний стан здоров'я хворої Л. зберігалися задовільними.

#### Приклад 2

Хворий В., 43 років, бухгалтер, страждає на ХНХ протягом останніх 10 років, загострення запального процесу в жовчному міхурі бувають 3-4 рази на рік, частіше після вживання жирної або гострої їжі та спиртних напоїв. Чотири роки тому встановлено наявність хронічного коліту, ДБК. Нездорово лікувалася амбулаторно та стаціонарно, однак тривалого ефекту після проведеної терапії не відмічалось. Скаржиться на помірну загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, тяжкість та періодично виникаючий біль у правому підребер'ї, гіркоту у роті, чергування розрідженого стільця та закріплів.

При огляді: загальний стан задовільний. Шкіра та скleri нормального кольору. З боку легень та серця без патології. Живіт м'який, чутливий в правому підребер'ї та по ходу низхідного відділу товстої кишки. Печінка виступає на 1,5-2 см з-під краю реберної дуги, помірно щільна, печінковий край при пальпації чутливий. Симптоми Кера позитивний, симптом Ортнера слабо позитивний. При УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена, нерівномірної щільності, стінка жовчного міхура потовщена до 5 мм, в порожнині міхура конкременти відсутні.

Бактеріологічне обстеження калу: зниження рівня біфідобактерій до  $10^4$ - $10^6$ , лактобактерій з низькою ферментативною активністю - до  $10^5$ - $10^6$ , умовно-патогенних грамнегативних паличок: протеїв - до  $10^8$ ; ентеробактерій (цитробактер, ентеробактер, клебсієла) -  $10^6$ , кишкових паличок зі зміненими ферментативними властивостями -  $10^6$ - $10^7$

кількість Staph. aureus -  $10^5$ - $10^6$ , дріжджеподібні гриби роду Candida -  $10^5$ - $10^6$ . Висновок: дисбіоз кишечника III ст.

Імунологічне обстеження: CD3+ - 52%, CD4+ - 36%, CD8+ - 20%, CD4/CD8 - 1,45. Показник РБТЛ - 45,4%. Рівень сироваткового інтерферону 2,95МО/мл.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження встановлений діагноз: Хронічний некалькульозний холецистит у фазі загострення. Дисбіоз кишечника III ст. Вторинний імунodefіцит по відносному супресорному варіанту.

Призначено лікування відповідно до заявлено-го способу, а саме введення глутаргіну по 0,5г (2 таблетки) 3 рази на день протягом 10 діб поспіль, та біфіформ по 2 капсулі 3 рази на добу протягом 7 діб поспіль та потім по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2 тижнів та циклоферон по 2,0мл 12,5% розчину внутрішньом'язово один раз на добу 10 діб поспіль, у подальшому препарат призначали по 2,0мл через день, ще 5 ін'єкцій препарату.

При подальшому спостереженні було встановлено, що використання заявленого способу лікування позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворого П. Дійсно, через 3 тижні після

початку лікування загальний стан хворого був задовільний, скарги на стан здоров'я - відсутні. При огляді печінка виступає на 0,5см з-під краю реберної дуги, помірно щільна, безболісна. При бактеріологічному обстеженні калу золотистого стафілокока не виявлено, переважали лактозопозитивні кишкові палички. Імунологічне обстеження: CD3+ - клітин до 67%, CD4+ - лімфоцитів до 47%, CD8+ - до 21%, збільшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 1,95 та показника РБТЛ - до 64,4%. Концентрація сироваткового інтерферону - 5,75МО/мл.

За даними диспансерного обстеження протягом шести місяців після виписки загострень ХНХ на тлі ДБК не було, самопочуття та стан здоров'я хворого П. зберігалися задовільними.

Таким чином, отримані дані свідчать про достатню ефективність заявленого способу лікування хворих на сполученого з ДБК на тлі вторинного імунodefіциту та суттєву перевагу його перед існуючим способом-прототипом. Оскільки заявлений спосіб корисний, немає протипоказань для використання, не потребує коштовних та дефіцитних ліків, добре переноситься хворими, він може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.