



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84188** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 35/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 05377	(72) Винахідник(и): Єрмоленко Олександр Вікторович (UA), Соцька Яна Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.04.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2013	(73) Власник(и): Єрмоленко Олександр Вікторович, кв. 50 років Оборони Луганська, 18, м. Луганськ, 91045 (UA), Соцька Яна Анатоліївна, кв. Южний, 6-а, кв. 40, м. Луганськ, 91006 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2013, Бюл.№ 19	

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЕКСНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб медичної реабілітації хворих на гастроєзофагеальну рефлексну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень включає введення імуноактивного препарату. Як імуноактивний препарат вводять імуноплюс.

UA 84188 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до гастроентерології і до способів медичної реабілітації хворих з сполученою хронічною патологією органів травлення та дихання.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з досить частою зустрічаємістю в сучасних умовах сполученої хронічною патологією органів травлення у вигляді гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та хронічної патології органів дихання у вигляді хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Встановлено, що в таких випадках клінічний перебіг ГЕРХ суттєво змінюється (модифікується) і виникає так звана "легенева маска" клінічного перебігу ГЕРХ. Наявність хронічної патології легень у вигляді ХОЗЛ обумовлює значний негативний вплив на патогенетичні механізми ГЕРХ, що повинно враховуватися при лікуванні, та особливо при проведенні медичної реабілітації хворих з даною сполученою (коморбідною) патологією. Тому розробка раціональних способів медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ важлива для клінічної практики й повинна проводитися виходячи з відомих ланок патогенезу даної поєднаної патології.

Відомий спосіб медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ який передбачає введення імуноактивного препарату циклоферону (Колісник С.П. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: актуальні питання сучасної діагностики, лікування та профілактики / С.П. Колісник, В.М. Чернобровий // Сучасна гастроентерологія. -2006. - № 1. -С. 93-97).

Цей спосіб є найбільш ефективним з існуючих і тому вибраний як прототип.

До недоліків прототипу належить те, що при використанні даного способу в низці хворих з даною поєднаною патологією при проведенні медичної реабілітації зберігаються порушення з боку деяких імунологічних показників, що призводить до збільшення строків захворювання. Тому й цей спосіб потребує удосконалення.

Задачею корисної моделі є удосконалення існуючого способу медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, а саме прискорення досягнення стійкої ремісії захворювання й збільшення її тривалості, а також відновлення показників імунологічного гомеостазу.

Поставлена задача вирішується тим, що вводять хворим на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ як імуноактивний препарат імуноплюсу. Практично заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворим на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ при проведенні медичної реабілітації як імуноактивного препарату вводять імуноплюс усередину по 1-2 таблетки 1 раз на добу протягом 2-3 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Імуноплюс являє собою сухий віджатиий сік ехінацеї пурпурової. Коріння, листя та суцвіття рослини містять фізіологічно активні речовини різних хімічних класів: гідрофільні сполуки: полісахариди, прості цукри, фенольні сполуки, похідні кофейної кислоти, алкалоїди, аскорбінова кислота - найбільш вивчені в експериментальних та клінічних дослідженнях; ліпофільні речовини: ефірна олія, алкіламіди ненасичених жирних кислот, фітостероли, смоли виявляють різноманітну фармакологічну активність; біометали: макроелементи (алюміній, залізо, калій, кальцій, магній) і мікроелементи (барій, берилій, ванадій, кобальт, марганець, молибден, нікель, селен, срібло, цинк) ідентифіковані в ехінацеї пурпуровій, які виявляють імуномодулюючий вплив на організм. Імуноплюс стимулює клітинний імунітет, збільшує кількість Т-лімфоцитів, підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів і хемотаксис гранулоцитів, сприяє вивільненню цитокінів. Імуноплюс зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/5398/01/01) та дозволений до клінічного застосування (Наказ МОЗ України № 520 від 18.08.2011 р.).

Наша пропозиція щодо використання імуноплюсу з метою медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, що саме цей препарат з тих, що в даний час знаходяться на фармацевтичному ринку України, володіє максимально конгруентною патогенетичною дією стосовно тих ланок патофізіологічних механізмів, які мають місце у хворих з даною коморбідною патологією. При цьому авторами корисної моделі досвідним шляхом було встановлено, що додаткове застосування імуноактивного препарату імуноплюсу як засобу медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, обумовлює суттєве прискорення досягнення клінічної ремісії хвороби й збільшення тривалості досягнутої ремісії в порівнянні з використанням відомого способу-прототипу, сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, надає протизапальний ефект, а в патогенетичному плані водночас покращує моторно-евакуаторну функцію стравоходу, а також зменшує вираженість хронічного запального процесу в легенях.

При розробці корисної моделі було обстежено дві групи хворих з діагнозом ГЕРХ на тлі ХОЗЛ: основна (68 осіб) і група зіставлення (61 особа). Пацієнти основної групи отримували медичну реабілітацію у відповідності з заявленим способом, тобто як імуноактивний препарат імуноплюс всередину по 1-2 таблетки 1 раз на добу протягом 2-3 тижнів, у залежності від

досягнутого ефекту. Пацієнти групи зіставлення отримували курс медичної реабілітації стосовно відомого способу-прототипу.

Обидві групи обстежених пацієнтів були рандомізовані за статтю, віком, тривалістю захворювання й поширеністю змін слизової оболонки стравоходу та стадією ХОЗЛ. Лабораторними критеріями ефективності додаткового призначення імуноплюсу були: ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) та імунорегуляторного Індексу CD4/CD8, що свідчить про відновлення показників Імунологічного гомеостазу.

До початку медичної реабілітації типовими скаргами в обстежених хворих були печія та відрижка кислим, неприємний присмак в роті, зригування, одинофагія, болі за грудиною, що вважають типовими для ГЕРХ. Також хворі пред'являли скарги на задишку при фізичному навантаженні, кашель з виділенням незначної кількості слизового або слизово-гнійного харкотиння, частіше ранком, що є типовим для ХОЗЛ.

Дуже характерною була також наявність скарг на загальну слабкість, нездужання, підвищену стомлюваність, емоційну нестабільність, надмірну дратівливість, іноді також дифузний головний біль і запаморочення, що в цілому надавало картину астеничного або астено-невротичного синдрому.

При об'єктивному обстеженні відмічалася наявність чутливості або помірної болісності при пальпації епігастрію, обкладеність язика брудним сірим, білим або жовтуватим нальотом. При аускультативному обстеженні легень встановлено наявність незначної кількості сухих та вологих хрипів, більше в підлопаткових ділянках, жорсткого дихання. При здійсненні динамічного обстеження в ході проведення медичної реабілітації було встановлено, що в основній групі хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, яка отримувала додатково імуноплюс, уже через 1,5-2 тижня з початку медичної реабілітації мала місце чітко виражена позитивна динаміка проаналізованих клінічних показників. Вона характеризувалася покращенням загального самопочуття хворих, зникненням скарг на тяжкість або біль в епігастрії, ліквідацією печії, зменшенням відходження мокротиння, зниженням проявів астенії й покращанням працездатності хворих.

При об'єктивному обстеженні в цей час було встановлено зменшення, а потім зникнення абдомінального болю при пальпації в епігастрії, язик поступово очищувався від брудного нальоту. У той же час у групі зіставлення позитивна динаміка клінічних показників була суттєво менш виражена. У цілому на момент завершення курсу медичної реабілітації повна стійка ремісія сполученої патології (тобто ГЕРХ та ХОЗЛ) мала місце в 63 хворих (92,6 %) основної групи і лише в 48 пацієнтів (72,7 %) групи зіставлення, часткова (неповна) ремісія зі збереженням деяких окремих симптомів коморбідної хвороби, переважно диспепсичного й астено-невротичного характеру - у 3 хворих (4,4 %) основної групи і 5 пацієнтів (8,2 %) групи зіставлення, відсутність достатнього ефекту від проведення медичної реабілітації мала місце в 2 хворих (3,0 %) основної групи і 8 пацієнтів (13,1 %) групи зіставлення (табл. 1).

Таблиця 1

Частота досягнення ремісії в ході медичної реабілітації
у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, абс. і %, (M±m)

Характер досягнутої ремісії	Групи обстежених хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ		P
	основна (n=68)	зіставлення (n=61)	
Повна	63/92,6±4,3	48/78,7±3,1	<0,05
Часткова (неповна)	3/4,4±0,03	5/8,2±0,06	<0,001
Відсутність ремісії	2/3,0±0,01	8/13,1±0,05	<0,001

Примітки: у таблицях 1 та 2 показник P обчислений між частотою ознак в основній групі й групі зіставлення.

З таблиці 1 видно, що повна ремісія хвороби в ході проведення медичної реабілітації досягалася в пацієнтів основної групи в 1,31 рази частіше, ніж у групі зіставлення (P<0,05), і відсутність ремісії була в основній групі виявлена в 4,0 рази рідше, ніж у хворих групи зіставлення (P<0,01). Це свідчить про суттєві переваги заявленого способу відносно відомого способу-прототипу.

Авторами корисної моделі було також проаналізовано тривалість збереження досягнутої ремісії коморбідної хвороби в обстежених пацієнтів (табл. 2). З цієї таблиці видно, що середня

тривалість збереження клінічної ремісії при застосуванні заявленого способу медичної реабілітації в 1,5 рази перевищує тривалість ремісії при застосуванні у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ відомого способу-прототипу ($P<0,05$).

Таблиця 2

Тривалість збереження ремісії в
обстежених хворих після завершення медичної реабілітації абс. і %, ($M\pm m$)

Групи обстежених хворих	Тривалість збереження ремісії			середня тривалість ремісії (місяців)
	до 3 місяців	3-6 місяців	більше 6 місяців	
основна(n=68)	$\frac{4}{5,9 \pm 1,4}$	$\frac{7}{10,3 \pm 2,5}$	$\frac{57}{83,8 \pm 4,9}$	9,8 \pm 0,2
зіставлення (n=61)	$\frac{6}{9,8 \pm 1,5}$	$\frac{22}{36,1 \pm 2,4}$	$\frac{33}{54,1 \pm 3,5}$	6,6 \pm 0,3
кратність розбіжностей (разів)	1,66	3,5	1,5	1,5
P	<0,01	<0,001	<0,05	<0,05

Примітки: до таблиці включені лише ті хворі, в яких на момент завершення курсу медичної реабілітації була досягнута повна ремісія хвороби.

5

При лабораторному обстеженні було встановлено, що у хворих обох груп до початку проведення медичної реабілітації мали місце однотипові зсуви з боку імунологічних показників, а саме Т-лімфопенія, тобто зниження кількості загальної популяції Т-клітин ($CD3^+$), а також числа циркулюючих Т-хелперів/індукторів в ($CD4$) та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (Th/Ts) (табл. 3).

10

Таблиця 3

Імунологічні показники у хворих на ГЕРХ
на тлі ХОЗЛ до початку проведення медичної реабілітації ($M\pm m$)

Імунологічні показники		Норма	Групи хворих		P
			основна (n=68)	зіставлення (n=61)	
$CD3^+$	%	69,3 \pm 2,2	50,7 \pm 1,4*	51,3 \pm 1,5*	>0,05
$CD4^+$	%	45,6 \pm 1,8	31,3 \pm 1,3**	30,8 \pm 1,2**	>0,05
$CD8^+$	%	22,9 \pm 1,2	21,7 \pm 0,9	21,3 \pm 0,8	>0,1
$CD4/CD8$		2,0 \pm 0,03	1,44 \pm 0,02**	1,45 \pm 0,02**	>0,1

Примітка: у табл. 3 й 4 вірогідність різниці стосовно норми: * - при $P<0,05$, ** - при $P<0,01$, *** - при $P<0,001$; стовпчик P - вірогідність розбіжностей між відповідними показниками в основній групі й групі зіставлення.

Дійсно, до початку медичної реабілітації рівень $CD3^+$ - лімфоцитів був знижений у хворих основної групи в середньому в 1,37 рази стосовно норми ($P<0,05$) і в групі зіставлення - в 1,35 рази ($P<0,05$). Кількість клітин з фенотипом $CD4^+$ була знижена в середньому в 1,46 рази в основній групі ($P<0,01$) і в 1,48 рази в групі зіставлення ($P<0,01$). Імунорегуляторний індекс $CD4/CD8$ був знижений в 1,39 рази в основній групі ($P<0,01$) і в 1,38 рази в групі зіставлення ($P<0,01$). При цьому не було виявлено вірогідних розбіжностей між рівнем імунологічних показників в обох обстежених групах ($P<0,1-0,05$). Це свідчило про однотиповість основної групи й групи зіставлення в імунологічному плані.

15

20

Після завершення медичної реабілітації у хворих основної групи, згідно до заявленого способу, у них відмічена чітка позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$) та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (див. табл. 4).

- У групі зіставлення, яка підлягала медичній реабілітації у відповідності до відомого способу-прототипу, позитивна динаміка вивчених імунологічних показників була суттєво меншою. Тому в цій групі хворих зберігалася Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Таким чином, використання заявленого способу медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ патогенетично обґрунтоване, оскільки позитивно впливає на проаналізовані імунологічні показники (табл. 4).

Таблиця 4

Імунологічні показники у хворих на ГЕРХ
на тлі ХОЗЛ після завершення медичної реабілітації (М±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		Р
		основна(n=68)	зіставлення (n=61)	
CD3 ⁺ , %	69,3±2,2	69,2±1,9	59,7±1,8*	<0,05
CD4 ⁺ , %	45,6±1,8	46,1±1,3	39,8±1,1*	<0,05
CD8 ⁺ , %	22,9±1,2	22,9±1,1	21,4±1,0	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	2,01±0,04	1,86±0,03*	<0,05

- Отже, заявлений спосіб медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ має суттєві переваги стосовно відомого способу-прототипу. Використання заявленого способу сприяє як прискоренню досягнення повноцінної ремісії коморбідної хвороби, так і більш тривалому збереженню періоду стійкої ремісії. Отримані нами дані стосовно тривалості стійкої ремісії в більшості хворих основної групи протягом 6 місяців.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

- Приклад 1.

- Хвора Б., 47 років, економіст, страждає протягом останніх 5 років на ГЕРХ, 3 роки тому був встановлений також діагноз ХОЗЛ. Загострення ГЕРХ відмічає 6-8 разів на рік, ХОЗЛ - 3-4 рази на рік. Протягом останнього місяця знаходилася на стаціонарному лікуванні в міському гастроентерологічному відділенні з приводу чергового загострення ГЕРХ і ХОЗЛ. У теперішній час, після виписки зі стаціонару, у хворобі Б. зберігаються астено-неврогічні й диспепсичні прояви (загальна слабкість, нездужання, печія та відрижка кислим, нудота), а також задишка при фізичному навантаженні, кашель з виділенням слизового харкотиння. При об'єктивному обстеженні встановлена наявність болю при пальпації в епігастральній зоні, язик був густо обкладений брудним нальотом жовтуватого кольору. При аускультативі в легенях жорстке дихання. Частота дихальних рухів 25 в 1 хвилину. Серце - тони ритмічні, приглушені. Пульс 90 уд/хв., задовільних якостей, АТ 130/80 мм рт.ст. Аналіз крові клінічний: Ер. - $3,12 \times 10^{12}/л$, Нб - 126 г/л, Л. - $9,8 \times 10^9/л$, е - 1, п - 6, с - 64, л - 26, м - 3; ШОЕ - 15 мм/год. Ан. сечі - без патології. За даними ФГДС виявлений помірно виражений катаральний езофагіт.

- При імунологічному обстеженні у хворобі Б. встановлена наявність чітко вираженого вторинного імунодефіциту: кількість Т-клітин (CD3) складала 51 %, циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) - 32 %, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був знижений до 1,45.

- Хворій Б. було призначено проведення медичної реабілітації у відповідності заявленого способу шляхом введення в якість імуноактивного препарату імуноплюсу всередину по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 2 тижнів.

- Під впливом курсу медичної реабілітації загальний стан хворобі Б. та її самопочуття суттєво покращилися, поступово зникли диспепсичні явища, зменшилися прояви астено-неврогічного синдрому. При повторному обстеженні через 3 тижні скарги на загальний стан здоров'я були практично відсутні, ліквідувалася диспепсична й астено-неврогічна симптоматика, зменшилась задишка при фізичному навантаженні, кашель з виділенням харкотиння відсутній. При об'єктивному обстеженні після завершення курсу медичної реабілітації встановлена чітко виражена позитивна динаміка: язик очистився від брудного жовтуватого нальоту, пальпація в епігастрії стала безболісною, аускультативно в легенях хрипи відсутні. За даними повторного ФГДС встановлено відсутність на слизовій оболонці стравоходу запальних явищ.

- Аналіз імунограми хворобі Б. після завершення курсу медичної реабілітації дозволив встановити чітку позитивну динаміку вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості CD3⁺ - лімфоцитів до 69 %, числа циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4) до 45 %, нормалізацію імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (2,01).

За даними диспансерного нагляду протягом року загострень ГЕРХ на тлі ХОЗЛ не було, зберігалася стійка клінічна ремісія коморбідної хвороби, що свідчить про достатньо високу ефективність заявленого способу медичної реабілітації.

Приклад 2.

5 Хворий В., 47 років, програміст, страждає на ГЕРХ протягом останніх 6 років, практично одночасно був виявлений також ХОЗЛ. Загострення коморбідної хвороби відмічає 2-3 рази на календарний рік. З приводу останнього загострення ГЕРХ і ХОЗЛ лікувався протягом двох тижнів у гастроентерологічному відділенні й потім у денному гастроентерологічному стаціонарі. Загальний стан хворого В. покращився, практично зник больовий абдомінальний синдром, 10 однак на момент завершення лікування в денному гастроентерологічному стаціонарі все ж таки залишалися деякі скарги на стан здоров'я:

загальна слабкість, нездужання, поганий емоційний настрій, печія та відрижка кислим, кашель з виділенням слизового харкотиння. При об'єктивному обстеженні встановлена наявність болю при пальпації в епігастральній зоні, язик був густо обкладений брудним 15 нальотом жовтуватого кольору. При огляді встановлено наявність незначного кашлю, при аускультатії в легенях жорстке дихання. Частота дихальних рухів 25 в 1 хвилину. Серце - тони ритмічні, приглушені. Пульс 80 уд/хв., задовільних якостей, АТ 120/70 мм рт.ст. Аналіз крові клінічний: Ер. - $3,42 \times 10^{12}/л$, Hb - 136 г/л, Л. - $10,2 \times 10^9/л$, е - 2, п - 5, с - 64, л - 26, м - 3; ШОЕ - 18 мм/год. Ан. сечі - без патології. За даними ФГДС виявлений виражений ерозивний езофагіт.

20 При імунологічному обстеженні встановлена наявність Т-лімфопенії ($CD3^+$ -лімфоцитів - 49 %), зниження кількості Т-хелперів індукторів ($CD4^+$) до 30 % та імуnoreгуляторного індексу $CD4/CD8$ до 1,43.

У зв'язку з наявністю ознак нестійкої ремісії коморбідної хвороби було прийняте рішення про проведення медичної реабілітації відповідно до заявленого способу шляхом введення в якості 25 імуноактивного препарату імуноплюсу всередину по 2 таблетки 1 раз на добу протягом 3 тижнів.

У результаті проведеної медичної реабілітації з використанням імуноплюсу відмічено чітко виражений позитивний ефект, який полягав у ліквідації скарг на стан здоров'я й клінічної симптоматики загострення коморбідного захворювання. Під впливом вживання імуноплюсу поступово зникли скарги на слабкість і нездужання, ліквідувалася печія та відрижка кислим й 30 тяжкість в епігастрії, язик почав очищуватися від брудного жовтуватого нальоту, аускультативно в легенях хрипи відсутні. За даними повторного ФГДС встановлена позитивна динаміка з боку функціонального стану стравоходу: на слизовій оболонці незначні явища запалення.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу медичної реабілітації хворого В. встановлена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, а саме збільшення кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$) до 68 %, числа Т-хелперів/індукторів в ($CD4^+$) до 44 %, підвищення імуnoreгуляторного індексу $CD4/CD8$ до 1,98. При диспансерному нагляду протягом 1 року загострення хронічної патології ГЕРХ та ХОЗЛ, відмічено не було. Увесь період диспансерного нагляду коморбідна хвороба знаходилася у фазі стійкої ремісії, що свідчило про 35 ефективність заявленого способу медичної реабілітації хворих з даною сполученою патологією.

40 Отже, заявлений спосіб медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ є досить ефективним і має суттєві переваги стосовно відомого способу-прототипу. При його застосуванні не було відмічено жодних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій. За ціною застосованих ліків заявлений спосіб доступний, не потребує коштовного обладнання або дефіцитних препаратів і тому може бути рекомендований для поширеного використання в 45 умовах клінічної практики. Виходячи з цього, можна рекомендувати поширене використання заявленого способу при проведенні медичної реабілітації хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ в умовах амбулаторно-поліклінічної практики й спеціалізованих денних гастроентерологічних стаціонарів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 50 1. Спосіб медичної реабілітації хворих на гастроезофагеальну рефлексну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень, що включає введення імуноактивного препарату, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять імуноплюс.
- 55 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що імуноплюс вводять усередину по 1-2 таблетки 1 раз на добу протягом 2-3 тижнів, у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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