



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89771** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 14937	(72) Винахідник(и):	Виговська Оксана Валентинівна (UA), Крамарьов Сергій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки:	20.12.2013	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.04.2014		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.04.2014, Бюл.№ 8		

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АСТЕНИЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ФОРМІ ЕПШТЕЙН-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб корекції астеничного синдрому при хронічній формі Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей передбачає проведення комплексної терапії. Додатково призначають 50 % розчин цитруліну малату (стимол) по 2,0 г 2 рази в день - уранці та увечері разом із чаєм або компотом протягом 30 днів.

UA 89771 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використана для корекції астеничного синдрому, який розвивається при хронічній формі Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей.

Астеничний синдром - один із поширених синдромів, який зустрічається у медичній практиці при різноманітних інфекційних і неінфекційних захворюваннях. Клінічна картина астеничного синдрому (АС) включає в себе велику групу симптомів, провідними із яких є втомлюваність та емоційні порушення, астеничного синдрому характеризується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, зниженням загальної резистентності організму, що виникають при звичайних навантаженнях і не зникають після відпочинку, відчуттям постійної втоми, утрудненням виконання звичної роботи, зниженням або втратою здатності до тривалого фізичного й розумового навантаження. Прояви наростають по мірі збільшення тривалості будь-яких видів навантаження (звичайно під вечір), а відпочинок і сон не приносять відчуття бадьорості та відновлення сил [1, 2, 3]. Астеничні розлади розвиваються поступово і характеризуються наростаючою інтенсивністю. Іноді першими проявами синдрому є підвищена втомлюваність, дратівливість, які поєднуються із нетерплячістю, постійним бажанням до діяльності, навіть при обставинах, які є сприятливими для відпочинку ("втома, яка не шукає спокою"). У тяжких випадках астеничні розлади супроводжуються аспонтанністю, пасивністю, адинамією. Для астеничного синдрому є характерним явища образного ментизму. Суть цього явища полягає в тому, що при станах крайнього психічного виснаження виникає потік яскравих образних уявлень. Можливі напливи сторонніх думок і спогадів, які мимоволі з'являються у свідомості хворого. Перебіг астеничного синдрому характеризується змінами стану протягом доби - відносно задовільний стан уранці, погіршення вдень і найбільш тяжкий стан увечері. Короткочасний відпочинок не покращує самопочуття [2, 3, 4].

Опираючись на результати численних досліджень астеничного синдрому, багато авторів вважають, що найзначнішими факторами в його патогенезі є імунна дисфункція, вторинний імунodefіцит асоційовані із Епштейн-Барр вірусною (ЕБВ) інфекцією. У великій кількості проведених досліджень за допомогою сучасних методів діагностики у хворих із астеничним синдромом в слині та в лімфоцитах виявляли ДНК ЕБВ, а також серологічні та імунологічні маркери хронічної ЕБВ інфекції [5-9].

ЕБВ інфекція є інфекційною хворобою імунної системи з хронічною персистенцією вірусу. При ЕБВ інфекції можна спостерігати імунологічний образ, властивий персистуючим вірусним інфекціям в цілому. Особливістю ЕБВ інфекції є персистенція вірусу в імунокомпетентних клітинах (ІКК) із збереженням вірусного геному й можливістю хронізації запального процесу [10].

В патогенезі астеничного синдрому при ЕБВ інфекції мають значення метаболічні порушення, які полягають в тому, що при астеничному синдромі мають місце метаболічні розлади, які приводять до гіпоксії, ацидозу із наступним порушенням процесів утворення і використання енергії. У нормі найбільш енергетично вигідним є анаеробний метаболізм глюкози, у результаті якого утворюється 38 молекул АТФ (2 при анаеробному гліколізі й 36 - у циклі Кребсу). При порушенні включення пірувату в цикл Кребсу і трансформації його в лактат клітина не лише не дотримує 36 молекул енергетичного субстрату, але також страждає від ацидозу, який лише посилює метаболічні розлади. У випадку необхідності швидкого синтезу АТФ може утворюватися наступним шляхом: $АДФ + АДФ = АТФ + АМФ$. В цьому випадку поступове накопичення молекул АМФ і аміаку, який утворився в процесі їх дезамінування гальмує утворення АТФ в циклі Кребсу, посилює явища ацидозу й приводить до стану втомленості. Частина аміаку виводиться нирками, але основним шляхом його метаболізму є синтез сечовини в гепатоцитах. Тому, будь-який фактор, який стимулює синтез сечовини, здатний зменшувати проявлення астеничного синдрому, пов'язаного із гіперамоніємією. Важливим є також усунення тканинного ацидозу за рахунок зменшення утворення лактату, оскільки для синтезу сечовини є необхідною достатня кількість CO_2 , який отримується із буферних бікарбонатів. Розуміючи механізм розвитку астеничного синдрому на клітинному рівні, як порушення нормального метаболізму клітини (лактатний ацидоз, як наслідок анаеробного гліколізу і інтоксикація амонієм, як результат альтернативного шляху утворення енергії і взаємодії одного процесу з іншим) для усунення причини астенії необхідно відкоригувати метаболізм [11, 12]. Основним є те, що центральна нервова система (ЦНС) знаходиться в стані нестабільної рівноваги. Значна частина нервово-психічної енергії розтрачується на підтримку рівноваги системи. Якщо в такому стані в ЦНС вичерпаний енергетичний мобілізаційний резерв за рахунок різноманітних чинників (інтоксикація, реактивний стан, тривале вірусне навантаження і т.д.) то на потреби інших психічних систем енергії не вистачає. Це проявляється зменшенням кількості нервових імпульсів в одиницю часу, що, призводить, до нестабільного стану всіх систем: мислення, емоцій, пам'яті [12].

Медикаментозна терапія АС включає призначення адаптогенів, високих доз вітамінів групи В, ноотропних препаратів, антидепресантів, психостимуляторів, препаратів із прохолінергічним механізмом дії, коректорів клітинного метаболізму [6, 10, 13].

Відомий спосіб корекції астенічного синдрому при хронічній цереброваскулярній недостатності, вибраний нами як прототип, передбачає застосування цитофлавіну по 2 табл. 2 рази в день протягом 25 днів [14].

Ефективність терапії астенічного синдрому при хронічній цереброваскулярній недостатності проведена в двох групах хворих. Пацієнти першої групи (320 людей) отримували цитофлавін по 2 табл. 2 рази на день протягом 25 днів. Хворі другої групи (280 людей) одержували плацебо препарат. Як базисну терапію використовували 100 мг ацетилсаліцилової кислоти щоденно. У пацієнтів 1 групи відмічено достовірне зменшення проявлення антеро-невротичного синдрому. Відмічено швидке настання клінічного ефекту та відсутність синдрому звикання. Відмічено позитивний вплив цитофлавіну на когнітивно-мнестичні функції, показники якості життя та сну пацієнтів.

Проте цей спосіб має суттєві недоліки:

- повної клінічної ефективності досягнуто не було,
- більший вплив препарат чинив на невротичний синдром, а не на астенічний
- клінічні прояви астенічного синдрому коригувалися не повністю.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення такого способу лікування, який би дозволив скоригувати прояви астенічного синдрому повністю або переважну кількість симптомів, скоротити кількість дітей, у яких би зберігалися прояви астенічного синдрому.

Технічний результат досягається шляхом використання 50 % розчину цитруліну малату в комплексній терапії захворювання, яка передбачає призначення протівірусної терапії у вигляді препарату ацикловір у віковій підтримуючій дозі (по 0,2 г 1 раз на день протягом 1 місяця) та симптоматичну терапію (ентеросорбенти, гепатопротектори).

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає проведення комплексної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають 50 % розчин цитруліну малату (стимол) по 2,0 г 2 рази в день - уранці та увечері разом із чаєм або компотом протягом 30 днів.

50 % розчин цитруліну малату має дезінтоксикаційні, метаболічні та енергоутворюючі властивості. Він забезпечує енергією всі тканини організму - нервову, м'язову, епітеліальну, печінку. 50 % розчину цитруліну малату (Стимол) - це комбінація L-цитруліну й малату. На відміну від інших препаратів для лікування астенічного синдрому Стимол складається із двох речовин, які в нормі є завжди присутніми в організмі людини, виступають каталізаторами метаболічних процесів і активують процес енергоутворення на клітинному рівні. При додаванні цих речовин в організм у момент настання адаптаційного кризу відбувається підсилення реакцій метаболізму і виведення лактату й амонію. Малат стимулює цикл Кребса, включаючись у процес неоглюкогенезу, зменшує рівень лактату в крові і тканинах, попереджаючи розвиток молочнокислого ацидозу і збільшує рівень АТФ. Малат допомагає обійти аміачний блок окислювального шляху і обмежити накопичення молочної кислоти шляхом переорієнтації її в сторону глюконеогенезу. Цитрулін - це одна з амінокислот, яка є проміжним продуктом циклу сечовини, яка активує утворення і виведення сечовини та аміаку з організму. За рахунок цитруліну здійснюється дезінтоксикаційна функція печінки. Стимол сприяє утилізації лактату, аміаку і сприяє утворенню енергії, переводячи клітину на більш високий енергетичний рівень. Було показано, що при АС підвищується рівень утворення амонію, який є цитотоксичним і невропатичним ядом. Стимол має здатність зв'язувати і виводити амоній із організму. Основна перевага препарату полягає у подвійній дії - метаболічній і дезінтоксикаційній. Він не запускає окрему гілку метаболізму, а зберігає аеробний розпад глюкози, забезпечуючи фізіологічне утворення 38 молекул АТФ. Крім інактивації амонію, Стимол сприяє покращенню роботи гепатоцитів, шляхом покращення роботи цитохромоксидазної системи (цитохром Р 450), тим самим сприяючи детоксикаційній функції печінки. Метаболічне лікування цим препаратом включає два моменти: введення речовини, здатної виступати в ролі метаболічного посередника, що допомагає обійти аміачний блок окисного шляху й обмежити нагромадження молочної кислоти за допомогою переорієнтації її у бік глюконеогенезу (такою речовиною є малат); призначення проміжних продуктів циклу сечовини (цитрулін), що сприяє прискоренню даного циклу й виведенню аміаку. Малат (яблучна кислота) являє собою одну з ацетильних груп, які піддаються катаболізму в циклі лимонної кислоти (циклі Кребса) завдяки активності ряду специфічних ферментів - дегідрогеназ. У результаті серії реакцій, що протікають у мітохондріях, утворюються відбудовні еквіваленти у формі водню або електронів, які надходять у дихальний ланцюг. При функціонуванні цього ланцюга відбувається окисне фосфорилування,

тобто синтезується АТФ-високоенергетичний інтермедіат, який є основним постачальником вільної енергії для реалізації енергозалежних процесів. Цикл лимонної кислоти є загальним метаболічним шляхом при окисненні всіх основних харчових продуктів. Цитрулін являє собою амінну основу з кислотною функцією, що відіграє важливу роль у детоксикації в орнітиновому циклі аміаку, який утвориться в процесі розпаду азотвмісних сполук.

Спосіб здійснюється наступним чином:

В дослідження було включено 30 дітей, хворих на хронічну форму ЕБВ інфекції у віці 6-18 років, у яких мав місце астеничний синдром. Діагноз хронічної форми ЕБВ інфекції встановлювали на основі клінічних ознак захворювання, лабораторних даних на присутність циркулюючих АТ і корпускулярних Аг, імунофлюоресцентного дослідження. У дітей обох груп при першому обстеженні відмічали наступні прояви астеничного синдрому: загальну слабкість, швидку стомлюваність у всіх дітей (100,0 %), дратівливість у 83,3 %, психоемоційну лабільність - у 86,7 %, порушення концентрації уваги - у 63,3 %, сонливість вдень - 66,7 %, безсоння вночі - 40,0 %, відчуття розбитості уранці - 43,3 %, головний біль - 66,7 %, головокружіння - 56,7 %, міалгії - 90,0 %, артралгії - 83,3 %, біль у животі - 83,3 %, біль у ділянці серця - 43,3 %, серцебиття - 36,7 %, підвищену пітливість - 50,0 %, зниження апетиту - 83,3 %, гіпотонію - у 50,0 % хворих обох груп (таблиця 1). Достовірної різниці в проявах астеничного синдрому при первинному зверненні у пацієнтів 1 та 2 групи зареєстровано не було, що свідчить про те, що групи не відрізнялися між собою за клінічним діагнозом.

Таблиця 1

Клінічні симптоми астеничного синдрому при хронічній формі Епштейна-Барр вірусної інфекції при первинному зверненні (абсолютна кількість хворих, у яких є клінічний симптом/відсоток)

Клінічні симптоми, скарги	1 група	2 група
Загальна слабкість	15/100,0	15/100,0
Швидка стомлюваність	15/100,0	15/100,0
Дратівливість	13/86,7	12/80,0
Психо-емоційна лабільність	13/86,7	13/86,7
Порушення концентрації уваги	9/60,0	10/66,7
Сонливість вдень	10/66,7	10/66,7
Безсоння	5/33,3	7/46,7
Відчуття розбитості уранці	7/46,7	6/40,0
Головний біль	10/66,7	10/66,7
Головокружіння	8/53,3	9/60,0
Міалгії	14/93,3	13/86,7
Артралгії	13/86,7	12/80,0
Абдоміналії	13/86,7	12/80,0
Кардіалгії	6/40,0	7/46,7
Серцебиття	5/33,3	6/40,0
Підвищена пітливість	7/46,7	8/53,3
Зниження апетиту	13/86,7	12/80,0
Гіпотонія	7/46,7	8/53,3

Примітка: достовірність різниці між показниками оцінювалася за допомогою методу оцінки різниці. Різниця вважалася достовірною при $p < 0,05$

Ефективність терапії оцінювали, виходячи з оцінки динаміки основних клінічних проявів астеничного синдрому, досліджених через 1 місяць від початку терапії. Через 1 місяць від початку лікування у дітей 1 групи визначалося достовірне зменшення більшості клінічних проявів астеничного синдрому: відчуття загальної слабкості зберігалася у 33,3 % пацієнтів 1 групи, підвищеної стомлюваності - у 26,7 % після лікування, дратівливості - в 20,0 %, психоемоційної лабільності - в 20,0 %, порушення концентрації уваги - у 6,7 %, міалгії - у 20,0 %, артралгії - у 13,3 %, зниження апетиту - зберігалася у 20,0 % дітей 1 групи ($p < 0,05$). У всіх дітей 1 групи в динаміці обстеження на фоні терапії зникали сонливість вдень, безсоння вночі, відчуття розбитості уранці, біль у животі, серцебиття ($p < 0,05$). Динаміка, таких клінічних симптомів, як - головний біль, головокружіння, біль у ділянці серця, підвищена пітливість, гіпотонія у дітей 1 групи при дослідженні через 1 місяць від початку лікування, лише, мала тенденцію до зменшення ($p > 0,05$) (таблиця 2).

У дітей 2 групи в динаміці захворювання зберігалися основні клінічні прояви астеничного синдрому. Серед скарг, зменшення яких досягало статистичної вірогідності були - загальна слабкість утримувалась у 73,3 %, швидка втомлюваність - у 66,7 %, біль у животі у 33,3 % хворих порівняно із першим обстеженням ($p < 0,05$). Інша частота скарг (дратівливість, психоемоційна лабільність, порушення концентрації уваги, міалгії, артралгії, зниження апетиту, сонливість вдень, безсоння вночі, відчуття розбитості уранці, серцебиття, головний біль, головокружіння, біль у ділянці серця, підвищена пітливість, гіпотонія) характеризувалася лише тенденцією до зниження, яка, однак, не досягала ступеня статистичної вірогідності ($p > 0,05$) (таблиця 3).

Таблиця 2

Вплив Стимулу на суб'єктивний стан хворих 1 групи до та після лікування (абс. кількість хворих, у яких мали місце симптоми/відсоток)

Скарги	До лікування	Через 1 міс. від початку лікування	p
Загальна слабкість	15/100,0	5/33,3	<0,01
Швидка стомлюваність	15/100,0	4/26,7	<0,01
Дратівливість	13/86,7	3/20,0	<0,01
Психо-емоційна лабільність	13/86,7	3/20,0	<0,01
Порушення концентрації уваги	9/60,0	1/6,7	<0,01
Сонливість вдень	10/66,7	0	<0,01
Безсоння	5/33,3	0	<0,05
Відчуття розбитості уранці	7/46,7	0	<0,01
Головний біль	10/66,7	3/20,0	>0,05
Головокружіння	8/53,3	2/13,3	>0,05
Міалгії	14/93,3	3/20,0	<0,01
Артралгії	13/86,7	2/13,3	<0,01
Абдоміналгії	13/86,7	0	<0,01
Кардіалгії	6/40,0	2/13,3	>0,05
Серцебиття	5/33,3	0	<0,05
Підвищена пітливість	7/46,7	2/13,3	>0,05
Зниження апетиту	13/86,7	3/20,0	<0,01
Гіпотонія	7/46,7	2/13,3	>0,05

Примітка: Р - достовірність різниці між досліджуваними показниками до лікування та в динаміці через 1 місяць від початку терапії проведена методом оцінки різниці частот зустрічованості ознаки

Таблиця 3

Вплив Стимулу на суб'єктивний стан хворих 2 групи до та після лікування (абс. кількість хворих, у яких мали місце симптоми/відсоток)

Скарги	До лікування	Через 1 міс. від початку лікування	p
Загальна слабкість	15/100,0	11/73,3	<0,05
Швидка стомлюваність	15/100,0	10/66,7	<0,05
Дратівливість	12/80,0	9/75,0	>0,05
Психо-емоційна лабільність	13/86,7	8/61,5	>0,05
Порушення концентрації уваги	10/66,7	5/50,0	>0,05
Сонливість вдень	10/66,7	4/40,0	>0,05
Безсоння	7/46,7	4/57,1	>0,05
Відчуття розбитості уранці	6/40,0	3/50,0	>0,05
Головний біль	10/66,7	6/60,0	>0,05
Головокружіння	9/60,0	7/77,7	>0,05
Міалгії	13/86,7	8/61,5	>0,05
Артралгії	12/80,0	7/58,3	>0,05
Абдоміналгії	12/80,0	4/33,3	<0,05

Кардіалгії	7/46,7	4/57,1	>0,05
Серцебиття	6/40,0	3/50,0	>0,05
Підвищена пітливість	8/53,3	4/50,0	>0,05
Зниження апетиту	12/80,0	7/58,3	>0,05
Гіпотонія	8/53,3	5/62,5	>0,05

Примітка: Р - достовірність різниці між досліджуваними показниками до лікування та в динаміці через 1 місяць від початку терапії проведена методом оцінки різниці частот зустрічованості ознаки

- У дітей 1 групи порівняно із 2 групою при оцінці основних клінічних симптомів астеничного синдрому в динаміці хвороби було зареєстровано достовірну різницю в частоті зустрічованої загальної слабкості, швидкої стомлюваності, дратівливості, психоемоційної лабільності, порушення концентрації уваги, сонливості вдень, безсоння уночі, відчуття розбитості уранці, головокружіння, міалгії, артралгії, абдоміналгії, зниження апетиту ($p < 0,05$). Динаміки з боку зменшення частоти зустрічованості головного болю, гіпотонії, серцебиття та підвищеної пітливості у дітей 1 та 2 групи в цей термін обстеження відмічено не було ($p > 0,05$) (таблиця 4).

Таблиця 4

Динаміка основних клінічних симптомів астеничного синдрому при хронічній формі Епштейна-Барр вірусної інфекції (абсолютна кількість хворих, у яких є клінічний симптом)

Клінічні симптоми, скарги	1 група	2 група	Р
Загальна слабкість	5	11	<0,05
Швидка стомлюваність	4	10	<0,05
Дратівливість	3	9	<0,05
Психо-емоційна лабільність	3	8	<0,05
Порушення концентрації уваги	1	5	<0,05
Сонливість вдень	0	4	<0,01
Безсоння	0	4	<0,01
Відчуття розбитості уранці	0	3	<0,05
Головний біль	3	6	>0,05
Головокружіння	2	7	<0,05
Міалгії	3	8	<0,05
Артралгії	2	7	<0,05
Абдоміналгії	0	4	<0,05
Кардіалгії	2	4	>0,05
Серцебиття	0	3	<0,05
Підвищена пітливість	2	4	>0,05
Зниження апетиту	3	7	<0,05
Гіпотонія	2	5	>0,05

Примітка: Р - достовірність різниці між досліджуваними показниками у дітей 1 та 2 групи у динаміці захворювання

10

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, який передбачає проведення комплексної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають 50 % розчин цитруліну малату (стимол) по 2,0 г 2 рази в день - уранці та увечері разом із чаєм або компотом протягом 30 днів.

15

Список використаних джерел:

1. Дороженко И. Синдром хронической усталости // Врач. - 2001. - № 7. - С. 7-8.

2. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психо-соматические расстройства. М.: Медицина, 1986. - 384 с.

20

3. Федорова В.И. Вегетативные нарушения у лиц с астеническим синдромом и их коррекция малатом цитруллина / Журнал неврологии и психиатрии. - 2000. - № 4, стр. 32-36.

4. Albrecht F. Chronic fatigue syndrome // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. - 2000. - V. 39, № 7. - Р. 808-809.

5. Козлова П.В. К дискуссии по теме "нейроциркуляторная дистония у детей и подростков - болезнь или пограничное состояние?" // Педиатрия. - 2003. - № 2. - С. 105-106.

6. Мохорт Т.В. Возможности коррекции и профилактики синдрома хронической усталости // Медицинские новости. - 2003. - № 2. - С. 71-78.
7. Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость: М.: Медицина, 1994. - 189 с.
- 5 8. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции / В.М. Ручко, Л.И. Махлай, С.В. Борисевич, А.А. Махлай // Вопросы вирусологии. - 2001. - Т. 46., № 3. - С. 46-48.
9. Vanuxem P., Vanuxem D., Duflo J.C., Fornaris E. Ammonium et fatigue, in "Asthenies physiques", Serratrice G., (Ed.). Expansion Scientifique Francaise. Paris, 1990. - P. 49-57.
- 10 10. Демиденко Т.Д., Ермакова Н.Г. Основы реабилитации неврологических больных. - СПб: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2004. - 304 с.
11. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. - М.: Медицина, 1997. - 352 с.
12. Марфи Р., Греннер Д., Мейес П. И др. Биохимия человека. М., 1996.
13. Хайтович М.В., Чернишова О.В. Синдром хронической усталости у детей с вегетативными дисфункциями // Материалы научно-практической конференции "Научные та практичні питання педіатрії та шляхи їх вирішення" (Київ, 12-13 травня 2003 р.) // ПАГ. - 2003. - № 2 (додаток). - С. 5-6.
14. Шабанов П.Д. Цитофлавин в лечении астенических состояний. Методическое пособие для врачей. СПб.: ВМедА, 2012. - 48 с.
- 20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб корекції астеничного синдрому при хронічній формі Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей, що передбачає проведення комплексної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково
- 25 призначають 50 % розчин цитруліну малату (стимол) по 2,0 г 2 рази в день - уранці та увечері разом із чаєм або компотом протягом 30 днів.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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