



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43006** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 35/74 (2009.01)
A61K 35/66

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ ШЛУНКА ТА ГІПЕРПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

1

(21) u200902666

(22) 24.03.2009

(24) 27.07.2009

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

(72) ЯНКОВСЬКИЙ ДМИТРО СТАНІСЛАВОВИЧ,
БЕРЕГОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА, ОСТАП-
ЧЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА, ДИМЕНТ ГАЛИНА
СЕМЕНІВНА, ЦИРЮК ОЛЕНА ІВАНІВНА

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ ФІРМА "О.Д. ПРОЛІСОК"

(57) Спосіб профілактики раку шлунка та гіперпла-
зії слизової оболонки товстої кишки у хворих гас-
троентерологічними захворюваннями, який перед-
бачає призначення етіопатогенетичної,

2

симптоматичної й пробіотичної терапії з викорис-
танням пробіотика, що містить лактобацили виду
Lactobacillus acidophilus, який **відрізняється** тим,
що як пробіотик використовують мультипробіотик
"Симбітер[®] ацидофільний концентрований", який з
лактобацил додатково містить види *Lactobacillus*
delbrueckii subsp. *bulgaricus* і *Lactobacillus*
helveticus, а також біфідобактерії, лактококи, про-
піоновокислі й оцтовокислі бактерії, при цьому
мультипробіотик одночасно призначають per os по
одній дозі два рази на добу протягом 30 діб й per
rectum по одній дозі один раз на добу протягом 10-
12 діб з наступним повтором терапії кожні три міся-
ці.

Корисна модель відноситься до медицини й
може бути використана для профілактики раку
шлунка та гіперплазії слизової оболонки товстої
кишки у людей з групи ризику, зокрема із
Helicobacter pylori-асоційованим хронічним гастри-
том, з атрофічним гастритом, який супроводжуєть-
ся зниженою кислотністю шлункового соку та ахі-
лією, синдромом Золінгера-Елісона, та при
тривалому прийомі антисекреторних препаратів,
наприклад, при лікуванні гастро-езофагальної ре-
флюксної хвороби.

Збільшення випадків розвитку рака шлунка й
товстої кишки та збільшення смертності хворих з
даною патологією вимагають розробки нових ме-
тодів профілактики даної патології, особливо се-
ред людей із групи ризику. Інфікованість слизової
оболонки шлунка *Helicobacter pylori* значно підви-
щує ризик розвитку обох типів раку шлунка - як
інтестинального (кишкового), так і дифузного. Ін-
фекція *cadA*-позитивними штамами *Helicobacter*
pylori збільшує ризик раку шлунка порівняно з усі-
єю групою інфікованих (відносно ризику, зумовле-
ного *Helicobacter pylori* інфекцією взагалі).
Helicobacter pylori заселяє найбільш захищений
простір, розташований поблизу поверхні епітелію
під слизовим бар'єром, де рН є нейтральною.
Оскільки він пошкоджує поверхні клітини, це при-
водить до прискорення десквамації клітин та ін-

фільтрації слизової оболонки шлунка поліморфно-
ядерними лейкоцитами та клітинами хронічного
запалення. *Helicobacter pylori* виявляється у 90%
випадків при активізації хронічного гастриту типу
В. Гострозапальна відповідь, яка викликається
Helicobacter pylori, розвивається в результаті дії:
компонентів комплементу, які виділяються при
його активації за альтернативним шляхом і є хе-
мотаксичними для поліморфноядерних лейкоци-
тів; низькомолекулярного хемотаксичного чинника,
який виділяється бактеріями; інтерлейкіну-8, який
декретується епітеліальними клітинами, макрофа-
гами та ендотеліальними клітинами. Поліморфно-
ядерні лейкоцити виділяють протеази і активні
кисневі метаболіти, які викликають атрофію
залоз. В *lamina propria* виявляються плазматичні
клітини, які синтезують IgA, IgG, IgM проти даного
мікроорганізму. При *Helicobacter*-асоційованому
хронічному гастриті уражається весь шлунок. Од-
нак, це ураження нерівномірне. В більшості хворих
у процес втягується антральний відділ і тіло, в
яких поступово розвиваються атрофія залоз, фіб-
розування і кишкова метаплазія. У хворих з даною
локалізацією процесу збільшується ризик розвитку
виразок і пухлин шлунка. Другим типом змін є за-
палення, в основному в антральному відділі без
ураження тіла шлунка. В цих хворих спостеріга-

(19) **UA** (11) **43006** (13) **U**

ється підвищена кислотність шлункового соку, що підвищує ризик розвитку дуоденальних виразок.

Збільшує ризик розвитку раку шлунка та гіперплазії слизової оболонки товстої кишки тривале зростання концентрації гастрину в крові, яке є наслідком атрофічного гастриту із зниженою кислотністю шлункового соку або ахілією, синдром Золінгера-Елісона, стовбурова ваготомія в анамнезі, наслідком якої є назавжди зменшене виділення соляної кислоти, тривалий прийом антисекреторних препаратів, наприклад при хронічній гастро-езофагальній рефлюксії хвороби. А гастрин, як відомо, є потужним трофічним фактором для слизової оболонки травного тракту.

Як у результаті ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* із застосуванням антибіотиків та антисекреторних препаратів, так і в результаті тривалого зниження кислотності шлункового соку розвиваються глибокі мікроекологічні порушення у біотопах травного тракту, що призводить до накопичення в організмі метаболітів і ферментів мутагенної й канцерогенної дії та пригнічення імунітету, що ще більше підвищує ризик злоякісного переродження слизової оболонки шлунка або кишечника. Слід зазначити, що однією із проблем стандартної ерадикаційної терапії є неухильне поширення штамів *Helicobacter pylori*, резистентних до використовуваних антибіотиків, найчастіше до метронідазолу.

Відомо спосіб лікування хворих *Helicobacter pylori*-асоційованими захворюваннями, що передбачає проведення ерадикаційної терапії з використанням комбінованого препарату «Орністат», до складу якого входить кларитроміцин, орнідазол і натрію ребіпразол (Марченко Н., Ігнатенко О. Комплексне лікування хворих на гастро-езофагеальну рефлюксну хворобу, асоційовану з *Helicobacter pylori* // Ліки України. - 2004. - №6. - С.65-68). Використання препарату «Орністат», що містить замість метронідазола орнідазол, підвищує ефективність ерадикаційної терапії за рахунок пригнічення штамів *Helicobacter pylori*, резистентних до метронідазолу. Однак спосіб не передбачає використання препаратів для усунення дисбіотичних розладів, що не виключає розвиток рецидивів хвороби, наслідком яких можуть бути злоякісні зміни слизової оболонки.

Відомий спосіб лікування хронічного атрофічного гастриту передбачає застосування препарату «Каринат», що містить сушений часник, бета-каротин, альфа-токоферол, аскорбінову кислоту й допоміжні речовини. Має профілактичну дію щодо розвитку онкологічних захворювань і пригнічує інфекцію *Helicobacter pylori*. При цьому «Каринат» приймають усередину по одній таблетці два рази в день після їжі з інтервалом між прийомами 12 годин протягом шести місяців, після чого курси лікування повторюють (патент РФ 2219940, А61К 35/78, А61Р 1/04, 2003).

Використання даного способу підвищує ефективність лікування хворих атрофічним гастритом і попереджує розвиток раку за рахунок поліпшення функціонального стану шлунка, пригнічення активності клітин *Helicobacter pylori*, усунення кишкової

метаплазії й дисплазії, пригнічення проліферативної активності епітелію шлунка.

Недоліком способу є відсутність у схемі лікування впливу на нормалізацію дисбіотичних змін біоценозу шлунка й кишечника, що неминуче буде призводити до рецидивів хвороби й підвищення ризику розвитку пухлин. Крім того, препарат справляє антагоністичний вплив не тільки на бактерії виду *Helicobacter pylori*, але й на нормальну мікрофлору, що може поглиблювати дисбіотичні розлади.

Відомий також спосіб лікування хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка й дванадцятипалої кишки передбачає трансендоскопічне застосування лікарських препаратів, причому зони уражень обробляють спочатку 3мл 0,5%-го розчину новокаїну в суміші з 2мл 2%-го розчину лідокаїну, а потім - 6-10мл 1%-го розчину хітозана на 0,2%-ому розчині соляної кислоти. При цьому введення препаратів здійснюється 2-4 рази з повтором процедури через 3-5 днів, а в проміжках між процедурами протягом двох тижнів перорально призначають таблетовану форму хітозана по одній таблетці 4 рази на день (патент РФ 2150271, А61К31/135, А61К31/245, А61Р 1/04, 2000).

Використання трансендоскопічного методу введення лікарських засобів дозволяє забезпечити їхню підвищену концентрацію в зоні ураження та за рахунок цього підвищити терапевтичну ефективність способу лікування. Введення в схему лікування хворих хітозану, що має бактеріостатичну і імунологічну дію прискорює процес ерадикації умовно-патогенних мікроорганізмів і регенерації тканини.

Недоліком способу є складність процедури введення лікарських засобів, низька ефективність ерадикації патогенних мікробів, в тому числі *Helicobacter pylori*, а також відсутність у схемі лікування засобів, що мають вплив на біоценоз товстої кишки, яка є основним джерелом мікрофлори в організмі.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, асоційованих з *Helicobacter pylori*, що передбачає використання протягом не менш чотирьох тижнів препарату «Вітафлор», що містить два штами ацидофільних лактобацил із високим рівнем антагоністичної активності відносно *Helicobacter pylori* (патент РФ 2278682, А61К35/74, А61Р1/04, 2006) - прототип.

Завдяки антагоністичним і імуномодуючим властивостям ацидофільних лактобацил, використаних у складі препарату «Вітафлор», прискорюється загоєння виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, поліпшується стан біоценозу й імунної системи, знижується ризик рецидивів хвороби та розвиток метастатичних процесів у слизовій оболонці.

Недоліком способу є використання у складі препарату тільки одного виду бактерій (*Lactobacillus acidophilus*), у межах якого неможливо сконцентрувати широкий спектр лікувальної дії. Як відомо, канцерогенез в товстій кишці завжди асоційований з недостатньою кількістю коротколанцюгових жирних кислот, що утворюються в ре-

зультаті ферментації вуглеводів сахаролітичною нормофлорою. Ацидофільні лактобацили, які входять до складу препарату «Вітафлор», синтезують тільки один вид коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) - молочну кислоту, що не відіграє великої ролі в попередженні розвитку пухлин. Значно більше значення в оздоровленні слизової оболонки кишечника мають масляна, пропіонова та оцтова кислоти, які не синтезуються *Lactobacillus acidophilus*, що входить до препарату «Вітафлор», і це знижує його лікувально-профілактичну ефективність. Препарат, що містить тільки один вид бактерій, не здатний ефективно відновлювати біоценози шлунка й кишечника, що не може забезпечити стабільні результати лікування і не виключає численні рецидиви хвороби. Висока кратність використання препарату (до 10 разів на добу) ускладнює схему терапії.

Завданням корисної моделі є створення способу профілактики раку шлунка й гіперплазії слизової оболонки товстої кишки у хворих гастроентерологічними захворюваннями, який завдяки використанню в комплексній терапії мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований», що синтезує фізіологічний комплекс коротколанцюгових жирних кислот, забезпечує підвищення ефективності ерадикації *Helicobacter pylori* і інших видів патогенних мікроорганізмів, відновлює нормобіоз шлунка і кишечника, знижує частоту рецидивів захворювань і попереджає малигнізацію в шлунку і кишечнику.

Поставлене завдання вирішується завдяки тому, що в способі профілактики рака шлунка і товстої кишки у хворих гастроентерологічними захворюваннями, який передбачає призначення етіопатогенетичної, симптоматичної й пробіотичної терапії з використанням пробіотика, що містить лактобацили виду *Lactobacillus acidophilus*, в якості пробіотика використовують мультипробіотик «Симбітер[®] ацидофільний концентрований», який додатково містить лактобацили видів *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* і *Lactobacillus helveticus*, а також біфідобактерії, лактококи, пропіоновокислі і оцтовокислі бактерії, причому мультипробіотик одночасно призначають *per os* по одній дозі два рази на добу протягом 30 днів і *per rectum* по одній дозі один раз на добу протягом 10-12 днів з наступним повтором терапії кожні три місяці.

Запропонований спосіб передбачає використання в методі профілактики рака шлунка і товстої кишки у хворих гастроентерологічними захворюваннями мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» (Україна, ТОВ фірма "О.Д. Пролісок").

«Симбітер[®] ацидофільний концентрований» характеризується багатовидовим складом (14-штамовий симбіоз пробіотичних бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* і *Propionibacterium*), високою концентрацією життєдіяльних клітин пробіотичних бактерій (10^{12} КУО/дозі), широким спектром фізіологічно цінних властивостей, синергізмом найбільш важливих пробіотичних активностей.

Завдяки введенню до складу Симбітеру ацидофільного концентрованого широкого набору пробіотичних бактерій, які активно пригнічують життєдіяльність різних шкідливих мікробів, але взаємостимулюють розвиток один одного, мультипробіотик має високий сумарний антагоністичний ефект щодо найпоширеніших збудників гастроентерологічних захворювань, у тому числі *Helicobacter pylori*. Крім того, «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» характеризується високими вітаміносинтезуючими, полісахарид синтезуючими, ферментативними властивостями. Мікрофлора мультипробіотика синтезує фізіологічний комплекс коротколанцюгових жирних кислот, серед яких переважають молочна, оцтова й пропіонова кислоти, що виконують важливу роль не тільки в санації біотопів за рахунок пригнічення шкідливої мікрофлори, але також у підвищенні природного протиінфекційного захисту організму хворого та попередженні ушкодження слизових оболонок травного тракту, зниженні ризику розвитку раку і нормалізації метаболічних функцій.

Порівняльна характеристика мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» і препарату «Вітафлор», який використовують у протоколі, представлена в таблиці 1. Як видно з даних таблиці «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» відрізняється від препарату «Вітафлор» більш високою і широкоспекторною антагоністичною активністю, біосинтетичною активністю, резистентністю до природних інгібіторів травного тракту (жовчі, фенолу, шлункового соку).

Важливою властивістю Симбітеру ацидофільного концентрованого, яка відрізняє його від інших пробіотиків, є його висока антибіотикорезистентність, що дозволяє призначати пробіотик у період антибактеріальної терапії. Одночасне використання антибіотиків і мультипробіотика дозволяє поперeditи розвиток побічних ефектів ерадикаційної терапії, підвищити ефективність терапії, знизити частоту рецидивів хвороби та ризик малигнізації.

Мультипробіотик «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» виготовляється в «живій» (неліофілізованій формі), тому його використання не вимагає, на відміну від ліофілізованих пробіотиків, наприклад «Вітафлору», тривалого часу для реактивації клітин. Мультипробіотик починає діяти відразу ж після надходження в організм хворого.

Мультипробіотик «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» призначають хворим *per os* по одній дозі (10см^3) два рази на добу. Зменшення кількості призначеного мультипробіотика не дозволить забезпечити необхідну ефективність терапії, усунення дисбіозу і попередити розвиток рецидивів хвороби. Збільшення добової дози мультипробіотика недоцільно, оскільки не призводить до зміни результатів лікування. Добова кількість мультипробіотика приймається у два прийоми. Як показали результати досліджень, такий спосіб застосування препарату є найбільш ефективним. Так, використання добової кількості мультипробіотика в один прийом знижує його антидисбіозну ефективність, а збільшення кратності прийому препарату недоцільно, оскільки усклад-

нює схему терапії, але не впливає на її ефективність.

Курс використання мультипробіотика «Симбітер[®]» ацидофільний концентрований» per os становить 30 діб. Зменшення тривалості курсу прийому препарату менш ніж 30 діб не дозволяє в достатньому ступені попередити розвиток рецидивів хвороби. Збільшення курсу більше 30 діб недоцільно, оскільки не впливає на результати лікування.

З метою підвищення ефективності лікування протягом перших 10-12 діб мультипробіотик «Симбітер[®]» ацидофільний концентрований» використовується одночасно перорально й ректально. За рахунок одночасного пробіотичного впливу на проксимальні й дистальні відділи травного тракту забезпечується більш ефективна корекція дисбіотичних розладів, відновлення функції нормальної мікрофлори, підвищення колонізаційної резистентності організму й усунення морфологічних порушень слизових оболонок.

Спосіб реалізується таким чином.

Після встановлення діагнозу хворому призначається адекватна етіопатогенна й симптоматична терапія. Одночасно з нею з першого дня лікування призначають мультипробіотик «Симбітер[®]» ацидофільний концентрований» per os по одній дозі два рази на добу через 1,5-2,0 години після прийому інших медикаментозних засобів протягом 30 діб, а також ректально - по одній дозі на добу протягом 10-12 діб. Ректальний метод введення мультипробіотика проводиться шляхом уливання в дистальний відділ сигмовидної кишки однієї дози препарату, попередньо розведеного в 5 разів дистильованою водою кімнатної температури. Із цією метою використовують ректальний катетер, що вводять через сфінктер у пряму кишку на глибину 25см і вливають через неї розведений мультипробіотик зі швидкістю 30-40 крапель у хвилину.

Надалі курси прийому мультипробіотика per os і ректальним методом повторюються кожні три місяці.

Корисна модель пояснюється прикладами.

Приклад 1. Хворий Ш., 47 років. Надійшов у клініку зі скаргами на болі в животі, пов'язані з їжею, на часте виникнення болі натще серце та у нічний час, на печію, на кислу відрижку та відрижку повітрям, на схильність до запору. Хворий також скаржився на часту ірадіацію болі в спину та попереки. Протягом 11 років хворіє виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, що загострюється щорічно навесні й восени. Неодноразово проводилася ерадикаційна терапія з використанням стандартної трикомпонентної схеми й резервної чотирикомпонентної схеми. Однак рецидиви хвороби виключити не вдалося. При обстеженні хворого була проведена гастродуоденоскопія, що дозволила виявити виразку діаметром 0,7см на задній стінці різко деформованої цибулини дванадцятипалої кишки та поверхневий антральний гастрит. Виразка із глибоким дном, покритим фібриновим нальотом, навколо виразки відзначається виражена гіперемія слизової оболонки. Мікробіологічний аналіз біоптату, взятого із краю виразки і антрального відділу шлунка, показав наявність на слизовій клітин *Helicobacter pylori* і інших видів

патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aerococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*. Морфологічне дослідження біопсійного матеріалу, взятого із антрального відділу, виявило інфільтрацію слизової оболонки мононуклеарами та нейтрофільними гранулоцитами, а також утворення досить великих лімфоїдних фолікулів із реактивним центром. Мікробіологічні дослідження фекалій показали глибокі порушення біоценозу товстої кишки, які відповідали дисбіозу III-ого ступеня. На фоні вираженого дефіциту біфідобактерій і лактобацил виявлені у високій концентрації (10^5 - 10^6 КУО/г) умовно-патогенні мікроорганізми (гемолітичні варіанти *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* і стрептококів, а також *Klebsiella* sp., *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*), часто в асоціаціях.

З метою санації гастродуоденальної зони хворому призначена ерадикаційна терапія першої лінії: омепразол (усередину 20мг 2 рази на день, (р/д); кларитроміцин (усередину 500мг 2 р/д); амоксицилін (усередину 1000мг 2р/д). Тривалість терапії - 7 днів. З першого дня лікування призначений мультипробіотик «Симбітер[®]» ацидофільний концентрований» per os по одній дозі 2 рази на добу через 2 години після прийому інших медикаментозних засобів курсом 30 діб. Одночасно з пероральним прийомом мультипробіотика з першого дня лікування призначена 10-денна ректальна пробіотична терапія. Надалі кожні 3 місяці курс пробіотичної терапії повторювався.

Уже через три дні після початку лікування у хворого припинялися відчуття болю та нудоти, через 4 дні зникли метеоризм, слабкість, печія, нормалізувалося випорожнення. Через 30 діб після початку лікування мікроскопіювання біоптату показало відсутність клітин *Helicobacter pylori* у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки й значне зниження концентрації інших видів умовно-патогенних мікроорганізмів. Ендоскопічне дослідження показало рубцювання виразки. Мікробіологічні дослідження калу встановили нормалізацію біоценозу товстої кишки, що виражалось у збільшенні концентрації біфідобактерій і лактобацил до, відповідно 10^{11} і 10^{10} клітин/г, елімінації гемолітичних форм бактерій, зниженні концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів нижче 10^4 клітин/г. Морфологічне дослідження біопсійного матеріалу показало відновлення структури слизової оболонки. Спостереження хворого протягом року показало відсутність рецидивів хвороби. Динамічний тест показав відсутність уреазної активності, а мікробіологічні дослідження - нормальний стан біоценозів шлунка та товстої кишки.

Приклад 2. Хвора З., 61 рік. Звернулася в клініку зі скаргами на ниючі болі в епігастрії, переважно після їжі, характерне відчуття тяжкості та переповнення у верхній частині живота, відрижку їжею, нудоту, відчуття гіркоти в роті, зниження апетиту, метеоризм, нестійкий характер випорожнення. Ендоскопічне дослідження показало блідість слизової оболонки тіла шлунка, її стонченість, згладженість складок в тілі, плямисту

гіперемію, просвітлення судин. В антральному відділі гіперемія, набряк слизової оболонки, гіперплазія складок, ексудатія, антральний спазм. Гістологічне дослідження біоптатів верифікувало діагноз хронічний гастрит. Функціональна активність шлунка пригнічена, що проявлялося гіпоацидністю (рН шлункового соку 6,6). Мікробіологічні дослідження показали слабкий ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка клітинами *Helicobacter pylori* (до 20 клітин у полі зору мікроскопа). Вміст гастрину в крові збільшений порівняно з нормою на 106,8%. Мікробіологічні дослідження фекалій установили наявність дисбіозу II-го ступеня. Діагноз: хронічний мультифокальний атрофічний гастрит із секреторною недостатністю.

Проведена монотерапія мультипробіотиком «Симбітер[®] щидофільний концентрований», що призначався *per os* по одній дозі два рази на добу курсом 30 діб і одночасно ректально по одній дозі на добу протягом 12 діб. Надалі кожні 3 місяці курс пробіотичної терапії повторювався.

Через три доби після початку монотерапії мультипробіотиком «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» у хворої зник больовий синдром, через 5 діб були усунені диспепсичні прояви хвороби. Через 30 діб проведено повторне обстеження хворої, що показало зниження рН шлункового соку до 4,2, зникнення клітин *Helicobacter pylori*, усунення явищ кишкової метаплазії і гіперпроліферації епітелію слизової оболонки. Спостереження хворої протягом року показало відсутність рецидивів хвороби. Мікробіологічні дослідження встановили відновлення нормобіозів товстої кишки й біотопу гастродуоденальної зони.

Приклад 3. Дослідження впливу мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» на морфо-функціональні і мікроекологічні зміни травного тракту лабораторних тварин з гіпергастринемією, обумовленою введенням антисекреторних препаратів.

Дослідження виконані на щурах-самцях лінії Westar масою 150-200кг відповідно до нормативів Конвенції по біоетиці Ради Європи 1997р., Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і інших наукових цілей і інших міжнародних угод і національного законодавства в цій галузі.

Як антисекреторний препарат використовувався найбільше широко застосовуваний препарат із групи блокаторів протонної помпи - омепразол, що вводили тваринам внутрішньоочеревинно один раз на добу в дозі 14мг/кг. Піддослідній групі тварин одночасно із введенням омепразолу вводили орально «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» у дозі 0,14мл/кг (10^9 живих мікробних клітин на 1кг маси тварини). Тривалість дослідження - 28 діб.

Через добу після останнього введення омепразолу у тварин контрольної групи (без використання мультипробіотика) концентрація гастрину в крові перевищила норму на 185,9%. У слизовій оболонці шлунка цих тварин спостерігалась атрофія, зменшення кількості й укорочення залоз, а в ряді випадків - зменшення висоти слизової оболонки. Також в антральному відділі шлунка виявлені

області поверхневої виразки слизової оболонки. В окремих випадках у слизовій оболонці спостерігалась виражена лімфоїдно-клітинна інфільтрація із заміщенням залоз. Також мали місце явища кишкової метаплазії залоз.

28-добове введення тваринам омепразолу впливало на секреторну функцію шлунка, що призводило до збільшення базальної шлункової секреції через добу після останнього введення препарату на 328%. Аналіз зміни мікрофлори шлунка піддослідних і контрольних тварин показав, що 28-добове пригнічення шлункового кислотоутворення призводить до контамінації шлунка умовно-патогенними мікроорганізмами широкого видового спектра. У той же час, введення тваринам одночасно з омепразолом мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» помітно знижує спектр і концентрацію умовно-патогенних мікроорганізмів і збільшує концентрацію лактобацил, що відіграють важливу роль у реалізації механізму колонізаційної резистентності шлунка (табл. 2).

У тварин дослідної групи, що одержували одночасно з омепразолом «Симбітер[®] ацидофільний концентрований», відзначалися нормальні морфо-функціональні характеристики шлунка. У фундаментальному відділі шлунка відзначалась нормальна висота залоз, без явищ метаплазії; в антральному відділі слизова оболонка також мала нормальну гістологічну будову. Рівень гастрину в крові наближався до нормальних показників, а базальна шлункова секреція зменшувалась на 47,6% порівняно з контрольною групою тварин, що одержували тільки омепразол.

Мікробіологічні дослідження фекалій тварин показали, що омепразол справляє виражений негативний вплив не тільки на мікробну екологію шлунка, але й товстої кишки. Дисбіотичні зміни мали прояв в пригніченні нормальної мікрофлори кишечника та збільшенні вмісту умовно-патогенних мікроорганізмів, часто в асоціації. У тварин, що одержували «Симбітер[®] ацидофільний концентрований», введення омепразолу не викликало дисбіотичних порушень у кишечнику (табл. 3).

Тривале введення омепразолу впливало на морфометричні показники слизової оболонки товстої кишки. Ці зміни проявлялися у збільшенні висоти слизової оболонки товстої кишки на 33,57%, площі поперечного розрізу епітеліоцитів - на 24,75% і зменшенні площі поперечного розрізу ядер епітеліоцитів на 13,89%. Відзначалась деформація крипт і поліморфно-клітинна інфільтрація. Це свідчить про розвиток гіперплазії слизової оболонки товстої кишки. Гіпергастринемія, обумовлена тривалим прийомом омепразолу, дискоординує процеси проліферації й диференціації клітин і викликає високий ризик розвитку злоякісних новоутворів у товстій кишці. Одночасне використання омепразолу і мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» попереджає розвиток морфологічних змін у слизовій оболонці, а отже - попереджає розвиток раку.

Таким чином, Симбітер[®] ацидофільний концентрований при одночасному введенні з омепразолом попереджає розвиток дисбіотичних змін у шлунку та кишечнику, а також структурно-

функціональних змін у шлунку і кишечнику. Це свідчить про те, що використання даного препарату в лікуванні пацієнтів з гіпергастринемією різного генеза є ефективним методом профілактики розвитку рака шлунка й кишечника.

Приклад 4. З використанням запропонованого способу відбувалося лікування 56 хворих віком від 14 до 65 років. З них було 22 пацієнта, хворих хронічним гастритом із зниженою кислотністю та асоційованим з інфекцією *Helicobacter pylori*; 18 чоловік, хворих хронічним субатрофічним гастритом; 16 - з рефлюкс-езофагітом. Перед початком лікування хворі були розподілені на дві групи, рівноцінні за кількістю пацієнтів (28 чоловік), віком, статтю, нозологією, тяжкістю захворювання. Контрольна група пацієнтів одержувала стандартну етіопатогенетичну та симптоматичну терапію. Основна група пацієнтів, додатково до стандартної терапії, одержувала мультипробіотик «Симбітер® ацидофільний концентрований» per os по одній дозі 2 рази на добу протягом 30 днів й per rectum по одній дозі 1 раз на добу протягом 10-12 днів з наступним повтором терапії кожні 3 місяці.

Загальними симптомами хвороби були: больовий синдром слабо виражений (ниючі болі в епігастрії, переважно після їжі, характерне відчуття тяжкості та переповнення у верхній частині живота, болі виникають і посилюються залежно від якості і об'єму їжі), диспептичний синдром, який переважав над больовим у 55-60 % пацієнтів (відрижка їжею, нудота, відчуття гіркоти в роті, зниження

апетиту, метеоризм, нестійкий характер випорожнення), значно виражений синдром неспецифічної інтоксикації, переважає астения. Пальпаторно у пацієнтів виявлена незначна болючість в епігастрії, найчастіше поширена в проекції больових точок інших органів травлення. При клініко-лабораторному обстеженні у всіх пацієнтів виявлена знижена секреція соляної кислоти, дисбіоз шлунка та кишечника, морфо-функціональні порушення слизової оболонки гастродуоденальної зони.

Спостереження в процесі лікування показали, що в основній групі пацієнтів, що одержували лікування відповідно до запропонованого способу, порівняно з контрольною групою, швидше усувалися симптоми захворювання, підвищувалася ефективність ерадикації *Helicobacter pylori*, відновлювалися нормобіоценоз шлунка та кишечника й морфофункціональні властивості слизової оболонки. У цих пацієнтів швидше наступала клініко-лабораторна ремісія, були відсутні побічні ефекти терапії і рецидиви захворювання протягом року після лікування (табл. 4).

Таким чином, використання запропонованого способу дозволяє підвищити ефективність ерадикації *Helicobacter pylori* і інших видів шкідливих мікроорганізмів, знизити частоту рецидивів хвороби і побічних ефектів терапії, сприяє відновленню нормобіозів шлунка і кишечника, а також дозволяє знизити ризик малігнізації в шлунку й кишечнику.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований», використаного в запропонованому способі, та відомого пробіотика «Вітафлор»

Показники	Характеристика	
	Симбітер [®] ацидофільний концентрований	Вітафлор
Форма випуску	Рідка суспензія клітин	Ліофілізована біомаса у вигляді таблеток або капсул
Концентрація біологічно активних клітин, Іг КУО/дозі:		
Bifidobacterium	11,80±0,69	-
Lactobacillus	11,96±0,82	8,5±0,10
Lactococcus	11,09±0,37	-
Propionibacterium	11,65±0,52	-
Acetobacter	6,28±0,26	-
Антагоністична активність, інактивація клітин тест-культур, %:		
S. aureus 209	94,5±4,68	33,2±3,09
P. mirabilis 403	98,2±1,33	28,8±5,33
P. vulgaris 52	94,7±4,96	-
K. pneumoniae 5055	96,0±2,85	21,6±3,19
C. albicans 1b	97,6±2,02	-
S. sonnei 115	84,3±5,12	31,0±2,28
E. coli 0111	80,9±4,40	37,6±5,10
P. aeruginosa 9027	82,4±6,89	60,4±9,12
E. cloacae 16	90,9±5,65	-
C. freundii 22 fr	81,3±4,11	-
S. typhimurium 7st	89,4±6,22	-
Y. enterocolitica 16	88,8±3,67	-
H. pylori 27 hp	80,2±7,55	48,8±6,23
Синтез КЛЖК, %:		
Молочна кислота	0,95±0,07	1,19±0,13
Пропіонова кислота	0,40±0,04	-
Оцтова кислота	0,58±0,05	-
Синтез полісахаридів, %	2,20±0,21	0,37±0,06
Синтез вітамінів, мкг/кг:		
B ₁	827±62,7	-
B ₂	886±30,3	-
B ₁₂	912±49,8	-
Збереження життєздатності клітин, % у середовищі, що містить:		
0,5% фенолу	91,6±2,82	20,8±2,36
40% жовчі	90,8±3,06	19,5±4,52
50% шлункового соку	95,5±2,44	22,0±3,88

Таблиця 2

Кількісні показники біоценозу шлунка щурів після 28-добового введення омепразолу та комбінованого введення омепразолу та «Симбітера ацидофільного концентрованого» (lg КУО/г)

Мікроорганізми	Контроль	Омепразол	Омепразол+«Симбітер [®] ацидофільний концентрований»
<i>Escherichia coli</i>	3,1±0,02	5,0±0,04	3,0±0,03
<i>Escherichia coli lac</i>	2,1±0,04	4,4±0,02	-
<i>Escherichia coli hemolyt.</i>	-	2,2±0,03	-
<i>Klebsiella sp.</i>	-	4,0±0,03	-
<i>Citrobacter sp.</i>	4,0±0,06	4,3±0,05	2,0±0,04
<i>Proteus sp.</i>	-	5,1±0,03	-
<i>Enterobacter sp.</i>	3,2±0,02	4,0±0,04	2,4±0,03
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	4,2±0,02	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,8±0,03	4,0±0,03	2,1±0,01
<i>Staphylococcus epidermidis hemolyt.</i>	-	2,8±0,03	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,2±0,02	3,4±0,02	2,6±0,04
<i>Candida albicans</i>	2,0±0,04	4,1±0,02	1,6±0,05
<i>Helicobacter pilory</i>	-	3,0±0,02	-
<i>Lactobacillus sp.</i>	2,1±0,03	1,6±0,02	3,8±0,01

Таблиця 3

Кількісні показники біоценозу кишечника щурів після 28-добового введення омепразолу та комбінованого введення омепразолу та «Симбітер[®] а ацидофільного концентрованого» (lg КУО/г)

Мікроорганізм	Контроль	Омепразол	Омепразол+«Симбітер [®] а ацидофільний концентрований»
<i>Escherichia coli</i>	7,3±0,03	3,6±0,04	7,8±0,02
<i>Escherichia coli lac</i>	2,0±0,01	8,1±0,02	1,9±0,02
<i>Escherichia coli hemolyt.</i>	-	6,0±0,02	-
<i>Klebsiella sp.</i>	4,8±0,03	7,3±0,04	4,8±0,04
<i>Citrobacter sp.</i>	3,5±0,05	7,1±0,05	2,9±0,05
<i>Proteus sp.</i>	4,3±0,03	6,3±0,02	3,8±0,02
<i>Enterobacter sp.</i>	4,1±0,04	6,5±0,03	3,9±0,03
<i>Hafnia sp.</i>	3,4±0,03	7,0±0,04	4,2±0,02
<i>Edwardsiella sp.</i>	3,0±0,02	7,1±0,01	2,9±0,03
<i>Morganella sp.</i>	3,7±0,02	7,1±0,02	3,8±0,02
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	4,2±0,02	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,9±0,01	5,1±0,05	4,1±0,05
<i>Staphylococcus epidermidis hemolyt.</i>	-	5,2±0,04	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,4±0,02	4,0±0,02	4,2±0,01
<i>Enterococcus faecium</i>	6,3±0,04	3,4±0,03	6,1±0,02
<i>Candida albicans</i>	3,8±0,05	5,2±0,02	3,4±0,03
<i>Bifidobacterium sp.</i>	9,0±0,02	4,6±0,03	9,6±0,04
<i>Lactobacillus sp.</i>	7,5±0,03	5,1±0,04	8,0±0,02

Таблиця 4

Порівняльна характеристика ефективності лікування
хворих із гіпергастринемією стандартним і запропонованим способами

Показники	Спосіб лікування	
	Стандартна терапія + «Симбітер [®] ацидофільний концентрований»	Стандартна терапія
pH тіла шлунку	1,6-2,3	>2,3
pH антрального відділу шлунка	2,1-3,0	>5,9-6,0
Ефективність ерадикації <i>Helicobacter pylori</i> , %	100	65,32±5,58
Відновлення слизової оболонки шлунка, %	95,4±3,81	58,1±4,31
Нормалізація біоценозу шлунка, %	98,2±1,60	34,4±3,17
Нормалізація біоценозу товстої кишки, %	97,3±2,06	15,8±6,32
Частота побічних ефектів терапії	0	21,7±2,09
Частота рецидивів хвороби протя- гом року	0	2,4±0,56