



(51) МПК
A61K 36/68 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012135942/15, 21.08.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.08.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.08.2012

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2014 Бюл. № 6

(45) Опубликовано: 10.06.2014 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ХАРИТОНОВА Л.А. и др. "Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения). Учебно-методическое пособие. Москва, 2010, с.5 рис.1, с.19-20 рис.12, с.29 абзац 2-с.30 абзац 3, с.31 абзац 3- с.32 рис. 15,16, с.34 абзац 3. RU 2270585 C2, 27.02.2006. RU 2094051 C1, 27.10.1997. RU 2306943 C1, 27.09.2007. РЛС Энциклопедия лекарств, Москва, "РЛС-2006", 2005, т.14, с.540-541

Адрес для переписки:

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,
 ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
 патентно-лицензионный отдел, зав. отделом Н.В.
 Олисовой

(72) Автор(ы):

Радченко Валерий Григорьевич (RU),
 Селивёрстов Павел Васильевич (RU),
 Ситкин Станислав Игоревич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 профессионального образования "Северо-
 Западный государственный медицинский
 университет им. И.И. Мечникова"
 Министерства здравоохранения и
 социального развития Российской Федерации
 (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕРВОЙ СТАДИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к гастроэнтерологии, и может быть использовано для лечения больных желчекаменной болезнью первой стадии. Для этого вводят препарат Мукофальк по 1 пакетику 3 раза в день,

длительность приема - 22-24 недели. Способ позволяет расширить арсенал лекарственных средств, оказывающих литолитическое действие, при желчекаменной болезни первой стадии при отсутствии побочных эффектов. 2 табл., 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/68 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012135942/15, 21.08.2012

(24) Effective date for property rights:
21.08.2012

Priority:

(22) Date of filing: 21.08.2012

(43) Application published: 27.02.2014 Bull. № 6

(45) Date of publication: 10.06.2014 Bull. № 16

Mail address:

191015, Sankt-Peterburg, ul. Kirochnaja, 41, GBOU
VPO SZGMU im. I.I. Mechnikova, patentno-
lizentsionnyj otdel, zav. otdelom N.V. Olisovoj

(72) Inventor(s):

Radchenko Valerij Grigor'evich (RU),
Seliverstov Pavel Vasil'evich (RU),
Sitkin Stanislav Igorevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovaniya "Severo-Zapadnyj gosudarstvennyj
meditsinskij universitet im. I.I. Mechnikova"
Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo
razvitiya Rossijskoj Federatsii (RU)

(54) **METHOD OF TREATING PATIENTS SUFFERING FROM FIRST STAGE CHOLELITHIASIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine,
namely gastroenterology, and may be used for treating
the patients with the first stage cholelithiasis. That is
ensured by administering the preparation Mucofalc 1

sachet 3 times a day for 22-24 weeks.

EFFECT: method enables extending the range of
drug preparations having litholytic action in the first
stage cholelithiasis with no side effects.

2 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно гастроэнтерологии, и может использоваться при лечении больных желчекаменной болезнью первой стадии (билиарный сладж).

В настоящее время желчекаменная болезнь (ЖКБ) широко распространена. Она занимает второе место по частоте после язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Лечение ЖКБ является актуальной проблемой, поскольку имеется тенденция к росту и омоложению данного заболевания. В экономически развитых странах ЖКБ развивается у 10-15% населения. Ежегодная обращаемость в России составляет около 1 млн человек в год. Распространенность билиарного сладжа в общей популяции 1,7-4%, а среди лиц с гастроэнтерологическими жалобами - 7,5% [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Поскольку наблюдается устойчивая тенденция к распространенности ЖКБ, увеличивается и число оперативных вмешательств по поводу холелитиаза, а широкое внедрение в хирургическую практику менее инвазивной лапароскопической холецистэктомии способствует расширению показаний к этой операции [5, 6].

Желчекаменная болезнь - заболевание, характеризующееся образованием конкрементов в желчном пузыре (холецистолитиаз), общем желчном протоке (холедохолитиаз), которое может протекать с симптомами желчной (билиарной, печеночной) колики в ответ на преходящую обструкцию камнем пузырного или общего желчного протока, сопровождающуюся спазмом гладких мышц и внутрипротоковой гипертензией [2, 8].

Согласно классификации ЖКБ, принятой в 2002 году съездом научного общества гастроэнтерологов России, выделяют четыре стадии заболевания:

1 стадия - начальная или предкаменная: густая неоднородная желчь при отсутствии конкрементов; формирование билиарного сладжа.

2 стадия - формирование желчных камней.

3 стадия - стадия хронического рецидивирующего калькулезного холецистита.

4 стадия - осложнений.

По локализации разделяют на: камни в желчном пузыре, камни в общем желчном протоке, камни в печеночных протоках.

По количеству камней: одиночные, множественные.

По составу различают преимущественно: холестериновые камни, пигментные, кальцинатные, смешанные.

По клиническому течению: латентная форма, с наличием клинических симптомов - болевая форма с типичными желчными коликами, диспепсическая форма, под маской других заболеваний [7, 8].

Выявление ЖКБ на ее начальной стадии - формирование билиарного сладжа, представляет широкие возможности для первичной профилактики развития холелитиаза [1, 7]. Поскольку обнаружение заболевания на 2-й, 3-й и 4-й стадии клинического течения ЖКБ, когда камни уже сформировались и доставляют определенный дискомфорт и угрожают развитием осложнений, основным методом лечения является хирургическое. Традиционно считается, что наличие камня в желчном пузыре служит показанием к операции [3, 6, 7].

По данным Горшкова С.М., Кудрин И.Т., 1967 г., желчный пузырь выполняет ряд важных функций, таких как: резервуарная; сократительная (продвижение желчи по ЖВП); концентрационная (желчный пузырь концентрирует желчь до 10-кратной величины, т.е. из 500 мл печеночной желчи образуется 50 мл пузырной); абсорбционная (аминокислоты, альбумин, неорганические вещества); секреторная (слизь, ферменты, электролиты и др.); гормональная (выделение стенками желчного пузыря антагониста

холецистокинина - антихолецистокинина); ферментативная (ускорение действия панкреатической липазы); регуляторная (поддержание достаточного уровня компонентов желчи в период пищеварения).

Противопоказания к применению консервативной терапии ЖКБ: осложненная ЖКБ, острый и хронический холецистит; отключенный ЖП; частые эпизоды желчной колики; беременность; ожирение; открытая язва желудка и ДПК; сопутствующие заболевания печени; хроническая диарея; карцинома ЖП; наличие в ЖП пигментных и обызвествленных холестериновых камней; камни диаметром более 15 мм; множественные камни [2].

Известны способы лечения больных ЖКБ, заключающиеся в медикаментозной терапии и диетических рекомендациях. Диета при ЖКБ должна быть малокалорийной, полноценной и сбалансированной, назначается 5-6-разовое питание (диета в пределах стола №5). При приступах желчной колики необходим голод в течение 2-3 дней.

Тактика ведения больных зависит от формы билиарного сладжа и состояния сократительной функции желчного пузыря. Основной целью терапии билиарного сладжа являются:

- улучшение реологических свойств желчи и растворение билиарного сладжа, с этой целью применяют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), в дозе 10 мг/кг массы тела, однократно, в течение 1-2 месяцев; хено-деоксихолевую кислоту, заменив ею 1/3 дозы УДХК;

- устранение нарушенных функций желчного пузыря и сфинктера Одди, миотропные спазмолитики (дюспаталин) или прокинетики (тримедат) в зависимости от степени дискинетических расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди; растительные гепатопротекторы (гепабене) [1, 2, 5, 6, 7].

Симптоматическая терапия ЖКБ на 1-й стадии предусматривает восстановление нормальной литогенности желчи, растворения сладжа и восстановление сократительной функции желчного пузыря.

В качестве прототипа по наиболее близкой технической сущности нами выбран способ лечения больных ЖКБ 1-й стадии, заключающийся в медикаментозном воздействии, включающий препарат урсодезоксихолевой кислоты - Урсосан, являющимся гепатопротектором и оказывающий литолитическое действие. Данный способ является «золотым» стандартом лечения больных ЖКБ.

Урсосан.

Латинское название - Ursosan®
 Действующее вещество - Урсодезоксихолевая кислота (Ursodeoxycholic acid)

АТХ - А05АА02 Урсодезоксихолевая кислота

Фармакологические группы: Средства, препятствующие образованию и способствующие растворению конкрементов, гепатопротекторы, желчегонные средства и препараты желчи

Нозологическая классификация (МКБ-10)

В18 Хронический вирусный гепатит

Е84.1 Кистозный фиброз с кишечными проявлениями

К21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом

К70 Алкогольная болезнь печени

К71 Токсическое поражение печени

К73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках

К74.3 Первичный билиарный цирроз

К76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

К80 Желчно-каменная болезнь [холелитиаз]

К81 Холецистит

К82.8.0* Дискинезия желчного пузыря и желчных путей

К83.0 Холангит

5 К83.1 Закупорка желчного протока

Состав и форма выпуска - капсулы, 1 капсула 250 мг урсодезоксихолевая кислота.

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный; крахмал кукурузный прежелатинизированный; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат; титана диоксид; желатин.

10 Фармакологическое действие - гепатопротекторное, желчегонное, холелитолитическое, гипополипидемическое, гипохолестеринемическое, иммуномодулирующее.

Фармакодинамика: обладая высокими полярными свойствами, УДХК встраивается в мембрану гепатоцита, холангиоцита и эпителиоцита ЖКТ, стабилизирует ее структуру
15 и защищает клетку от повреждающего действия солей токсичных желчных кислот, снижая т.о. их цитотоксический эффект. Образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Уменьшая концентрацию и стимулируя холерез, богатый
20 бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. При холестазе активирует Ca^{2+} -зависимую альфа-протеазу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает концентрацию токсичных желчных кислот (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.), концентрации которых у больных с хроническими
заболеваниями печени повышены.

25 Конкурентно снижает всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их фракционный оборот при энтерогепатической циркуляции, индуцирует холерез, стимулирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через
30 кишечник. Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи, увеличивает в ней концентрацию желчных кислот,
вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Уменьшение насыщенности желчи
35 холестерином способствует его мобилизации из желчных камней, результатом чего является растворение (частичное или полное) холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов.

Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов гистосовместимости (HLA-1 - на мембранах гепатоцитов и HLA-2 - на холангиоцитах),
40 нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов, образованием ИЛ-2, уменьшением количества эозинофилов, подавлением иммунокомпетентных Ig, в первую очередь - IgM. Задерживает прогрессирование фиброза. Регулирует процессы апоптоза гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ.

Показания к назначению препарата Урсосан: неосложненная желчно-каменная
45 болезнь: билиарный сладж; растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре; профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии; хронические гепатиты различного генеза (токсические, лекарственные и др.); холестатические заболевания печени различного генеза, в т.ч. первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, кистозный фиброз

(муковисцидоз); неалкогольная жировая болезнь печени, в т.ч. неалкогольный стеатогепатит; алкогольная болезнь печени; вирусные гепатиты хронические; дискинезии желчевыводящих путей; билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит.

Противопоказания: Гиперчувствительность; рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни; нефункционирующий желчный пузырь; выраженные нарушения функции почек, печени, поджелудочной железы; цирроз печени в стадии декомпенсации; острые инфекционно-воспалительные заболевания желчевыводящих путей.

УДХК не имеет возрастных ограничений к применению, однако у детей в возрасте до 3 лет не рекомендуется применять препарат в данной лекарственной форме.

Побочные действия препарата Урсосана: диарея (может быть дозозависимой). Редко - кальцинирование желчных камней, преходящее (транзиторное) повышение активности печеночных трансаминаз, тошнота, рвота, абдоминальная боль, аллергические реакции.

Способ применения и дозы: Внутрь, запивая небольшим количеством воды.

Для растворения холестериновых желчных камней средняя суточная доза препарата - 10-15 мг/кг. Курс лечения - 6-12 мес. и более до полного растворения камней. При желчно-каменной болезни всю суточную дозу препарата принимают однократно на ночь.

Для профилактики повторного образования камней рекомендуется применение препарата в течение нескольких месяцев после растворения камней.

После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза - по 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев.

При хронических гепатитах различного генеза (токсические, лекарственные и др.), хроническом вирусном гепатите, неалкогольной жировой болезни печени, в т.ч. неалкогольном стеатогепатите, алкогольной болезни печени средняя суточная доза - 10-15 мг/кг в 2-3 приема. Длительность терапии - 6-12 мес. и более.

При холестатических заболеваниях печени различного генеза, в т.ч. первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, кистозном фиброзе (муковисцидозе) средняя суточная доза - 12-15 мг/кг; при необходимости средняя суточная доза может быть увеличена до 20-30 мг/кг в 2-3 приема. Длительность терапии - от 6 мес. до нескольких лет.

При дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу средняя суточная доза - 10 мг/кг в 2 приема в течение от 2 нед до 2 мес. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить.

При билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите - по 250 мг/сут перед сном. Курс лечения - от 10-14 дней до 6 мес., при необходимости - до 2 лет.

К недостатком способа-прототипа можно отнести возможные побочные действия препарата Урсосан, такие как диарея, кальцинирование желчных камней, преходящее (транзиторное) повышение активности печеночных трансаминаз, тошнота, рвота, абдоминальная боль.

Техническим результатом изобретения является расширение арсенала лекарственных средств, оказывающих литолитическое действие при ЖКБ 1-й стадии, а также устранение побочных действий, оказываемых прототипом, таких как диарея, тошнота, рвота, абдоминальная боль, кальцинирование желчных камней, повышение активности печеночных трансаминаз.

Технический результат изобретения достигается тем, что больному ЖКБ 1-й стадии вводят препарат Мукофальк по 1 пакетику 3 раза в день, длительность приема - 22-24 недели.

Мукофальк.

Латинское название Mucofalk®

АТХ А06АС01 Исфагула (подорожника овального или блошного семена)

Фармакологическая группа: слабительные средства в комбинациях

Нозологическая классификация (МКБ-10)

I84 Геморрой

K50 Болезнь Крона [регионарный энтерит]

K57 Дивертикулярная болезнь кишечника

K58 Синдром раздраженного кишечника

K59.0.0* Запор гипо- и атонический

K59.1 Функциональная диарея

K60 Трещина и свищ области заднего прохода и прямой кишки

O26.8 Другие уточненные состояния, связанные с беременностью

Z100* КЛАСС XXII Хирургическая практика

Состав и форма выпуска: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь с ароматом апельсина, 1 пакетик содержит 3,25 г оболочки семян подорожника *Plantago ovata*.

Вспомогательные вещества: сахароза; декстрин; кислота лимонная; натрия альгинат; натрия цитрат, натрия хлорид; натрия сахаринат; ароматизатор апельсиновый.

В пакетиках по 5 г гранул; в коробке 20 пакетиков.

Описание лекарственной формы. Гранулы светло-коричневого цвета с включениями из коричневых частичек кожуры и примыкающих клеток оболочки высушенных семян подорожника *Plantago ovata*. Запах - апельсиновый.

Характеристика: слабительное средство растительного происхождения.

Фармакологическое действие - слабительное.

Фармакодинамика. Гидрофильные волокна из оболочки семян подорожника удерживают жидкость в ЖКТ, за счет этого увеличивается объем и размягчается консистенция стула. Препарат регулирует деятельность кишечника, облегчая пассаж кишечного содержимого.

Показания к назначению препарата Мукофальк: запор (в т.ч. при беременности); анальные трещины; геморрой; послеоперационный период при вмешательствах в аноректальной области (в целях создания более мягкой консистенции стула); функциональная диарея; синдром раздраженного кишечника; дивертикулез толстой кишки; болезнь Крона (нормализация стула).

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату; органические стриктуры ЖКТ; кишечная непроходимость; декомпенсированный сахарный диабет; детский возраст (до 12 лет).

Побочные действия препарата Мукофальк: аллергические реакции; возможно усиление метеоризма и появление ощущения переполнения в животе в первые дни приема.

Способ применения и дозы. Внутрь. Взрослым и детям старше 12 лет - по 1 пак. 2-6 раз в сутки.

Перед употреблением содержимое 1 пак. высыпают в стакан, в который медленно наливают холодную воду (150 мл), размешивают и тотчас выпивают. Затем запивают еще одним стаканом жидкости.

Особые указания. Не следует назначать одновременно с противодиарейными препаратами, а также с препаратами, угнетающими моторику кишечника.

Следует соблюдать интервал в 30-60 мин между приемом Мукофалька и других

препаратов.

При приеме препарата следует выпивать не менее 1,5 л жидкости в сутки.

У больных с инсулинозависимым диабетом может потребоваться уменьшение дозы инсулина.

5 Следует учитывать, что 5 г гранул содержит количество усвояемых углеводов, соответствующих 0,064 ХЕ.

Условия хранения препарата Мукофальк. В сухом месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности препарата Мукофальк - 3 года.

10 Способ осуществляется следующим образом.

Препарат Мукофальк принимают по 1 пакету 3 раза в день, перед едой предварительно растворив в 1 стакане жидкости, длительность приема 22-24 недели. По показаниям назначают миотропные спазмолитики или прокинетики.

15 Отличительные существенные признаки заявляемого способа и причинно-следственная связь между ними и достигаемым эффектом

Больному вводят Мукофальк, по 1 пакету 3 раза в день, длительность приема 22-24 недели.

20 Нами установлено, что при приеме больными ЖКБ 1-й стадии препарата Мукофальк наблюдается разрешение билиарного сладжа по данным УЗИ, а также уменьшение астено-вегетативного, болевого синдрома в брюшной полости, нормализация стула, улучшение функции печени - нормализация синдромов цитолиза и холестаза, улучшение белково-синтетической функции, снижение холестерина.

30 При разведении Мукофалька водой образуется гелеобразная масса, состоящая из высокоразветвленного арабиноксилана, состоящего из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями. Эти соединения связывают воду, патогенные желчные кислоты, холестерин и выводятся с калом. Для поддержания пула ЖК и холестерина, после адсорбции, происходит усиленный их синтез из последней. Свободные ЖК связываются больше, чем конъюгаты, что приводит к снижению индекса литогенности желчи и изменению качественного состава ЖК. Возможно, таким образом, создается литолитический эффект, способствующий разрешению билиарного сладжа при ЖКБ 1-й стадии.

На сегодняшний день, из всего множества препаратов на основе пищевых волокон, ни у одного препарата не выявлено литолитическое свойство.

35 Впервые нами установлено положительное влияние препарата Мукофальк на разрешение билиарного сладжа у больных ЖКБ 1-й стадии. В разделе Инструкции "Показания к применению препарата «МУКОФАЛЬК»" [9] отсутствуют сведения о применении препарата для лечения пациентов ЖКБ на 1-й стадии билиарного сладжа.

40 Подобранный дозировка, кратность и длительность приема препарата Мукофальк обеспечивают максимальную эффективность при лечении больных ЖКБ 1-й стадии.

Отличительные существенные признаки позволяют расширить арсенал лекарственных средств, оказывающих литолитическое действие при ЖКБ 1-й стадии, устранить побочные действия, оказываемые прототипом, такие как диарея, тошнота, рвота, абдоминальная боль, кальцинирование желчных камней, повышение активности печеночных трансаминаз.

45 Приводим примеры из клинической практики:

Пример 1. (Мукофальк)

И/б №1013, больная Л., 39 лет, 27.02.2011 г.

Жалобы: на общую слабость, боли тянущего характера в правом подреберье, тошноту.

Из анамнеза известно, считает себя больной около 3-х месяцев, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. Диету не соблюдает, питание нерегулярное, 2-3
5 раза в день, склонность к запорам, стул 1 раз в 2-3 дня. Наследственность отягощена, у матери ЖКБ. Из перенесенных заболеваний: хронический гастрит с 19 лет, кесарево сечение 3 года назад.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, чистые. Пульс 84 ударов в минуту, ритмичный,
10 удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление - 140/90 мм рт.ст. При аускультации сердца - тоны приглушены. При исследовании легких патологических изменений не выявлено. Живот правильной формы, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, индекс массы тела (ИМТ) - 27.6, при пальпации мягкий, болезненный в правом подреберье и в эпигастральной области, положительный
15 симптом Кера. Печень по краю реберной дуги. Асцит не выявляется. Поколачивание по пояснице - безболезненное. Периферических отеков нет.

Клинико-лабораторные анализы при обращении больной Л.: Уровень гемоглобина - 135 г/л, эритроцитов - $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов - $7,8 \times 10^9$ /л, СОЭ - 9 мм/ч, тромбоцитов
20 - 236×10^9 /л, АлАТ - 15 ед./л, АсАТ - 16 ед./л, щелочная фосфатаза - 210 ед./л, ГГТП - 31 ед./л, общий билирубин - 12 ед./л, холестерин - 6,8 ммоль/л.

Бактериологическое исследование кала на дисбактериоз. Заключение: дисбактериоз 2-й степени.

УЗИ органов брюшной полости: густая неоднородная желчь, билиарный сладж
25 (ЖКБ, 1-й стадии).

ФГДС - поверхностный гастрит антрального отдела, дуоденит. Заключение: На основании жалоб, осмотра и клинико-лабораторных данных у больной Л. имеет место хронический калькулезный холецистит, ЖКБ 1-й стадии. Хронический гастрит, хронический дуоденит, обострение. Дисбактериоз 2-й степени.

На протяжении 24 недель больная получала терапию препаратом Мукофальк по 1
30 пакетику 3 раза в день до еды, предварительно разведя в 1 стакане жидкости.

После лечения - слабость, тошнота, боли в животе не беспокоят. Стул регулярный каждый день.

На момент осмотра: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы
35 и видимые слизистые нормальной окраски, чистые. Пульс 75 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление - 135/80 мм рт.ст. При аускультации сердца - тоны приглушены. При исследовании легких патологических изменений не выявлено. Живот правильной формы, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, ИМТ - 26.1, при пальпации мягкий,
40 безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Асцит не выявляется. Поколачивание по пояснице - безболезненное. Периферических отеков нет.

Клинико-лабораторные анализы после лечения больной Л.: Уровень гемоглобина - 136 г/л, эритроцитов - $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов - $6,8 \times 10^9$ /л, СОЭ - 8 мм/ч, тромбоцитов
45 - 230×10^9 /л, АлАТ - 14 ед./л, АсАТ - 16 ед./л, щелочная фосфатаза - 208 ед./л, ГГТП - 29 ед./л, общий билирубин - 11 ед./л, холестерин - 5,9 ммоль/л.

Бактериологическое исследование кала на дисбактериоз; заключение: нарушение микробиоценоза кишечника не выявлено.

УЗИ желчного пузыря: патологии не выявлено.

Заключение: На основании жалоб, осмотра и клинико-лабораторных данных у больной Л. Хронический гастрит, вне обострения. Состояние оставалось стабильным на протяжении 3-х месяцев после отмены препарата.

Пример 2. (прототип - Урсосан)

5 А/к 1-1978, Больная К., 48 лет, 18.04.2011 г.

Жалобы: на общую слабость, тошноту, боли в правом подреберье ноющего характера.

10 Из анамнеза известно, считает себя больной в течение 4 месяцев, когда после погрешности в диете появилась тошнота, ноющие боли в эпигастральной области. Три дня назад, после погрешности в диете, боли в правом подреберье усилились, была однократная рвота.

15 Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, чистые. Пульс 78 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление - 130/80 мм рт.ст. При аускультации сердца - тоны приглушены. При исследовании легких патологических изменений не выявлено. Живот правильной формы, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, болезненный в правом подреберье и эпигастрии, положительный симптом Кера, ИМТ - 30.0. Печень по краю реберной дуги. Асцит не выявляется. Поколачивание по пояснице - безболезненное.
20 Периферических отеков нет.

Клинико-лабораторные анализы при обращении больной К.: Уровень гемоглобина - 116 г/л, эритроцитов - $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов - $5,9 \times 10^9$ /л, СОЭ - 14 мм/ч, тромбоцитов - 237×10^9 /л, АлАТ - 18 ед./л, АсАТ - 14 ед./л, щелочная фосфатаза - 225 ед./л, ГГТП - 32 ед./л, общий билирубин - 12 ед./л, холестерин - 6,6 ммоль/л.
25

Бактериологическое исследование кала на дисбактериоз. Заключение: дисбактериоз 2-й степени.

УЗИ органов брюшной полости: густая неоднородная желчь, билиарный сладж (ЖКБ, 1-й стадии).

30 ФГДС: поверхностный гастрит, недостаточность кардии, дуоденогастральный рефлюкс.

Заключение: На основании жалоб, осмотра и клинико-лабораторных данных у больной К. имеет место хронический калькулезный холецистит, ЖКБ 1-й стадии. Хронический гастрит, обострение. Дисбактериоз 2-й степени.

35 На протяжении 24 недель больная получала терапию препаратом Урсосан по 15 мг/1 кг массы тела, однократно на ночь.

После лечения - на фоне приема препарата Урсосан отмечает появление тошноты, неустойчивый жидкий стул до 3-х раз в день.

40 На момент осмотра: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, чистые. Пульс 84 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление - 130/80 мм рт.ст. При аускультации сердца - тоны приглушены. При исследовании легких патологических изменений не выявлено. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный в правом подреберье и эпигастрии, ИМТ - 31.4. Печень по краю реберной дуги. Асцит не выявляется. Поколачивание по пояснице - безболезненное.
45 Периферических отеков нет.

Клинико-лабораторные анализы после лечения больной К.: Уровень гемоглобина - 118 г/л, эритроцитов - $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов - $5,8 \times 10^9$ /л, СОЭ - 11 мм/ч, тромбоцитов

- 236×10^9 /л, АлАТ - 19 ед./л, АсАТ - 16 ед./л, щелочная фосфатаза - 222 ед./л, ГГТП - 30 ед./л, общий билирубин - 10 ед./л, холестерин - 6,5 ммоль/л.

Бактериологическое исследование кала на дисбактериоз: заключение: дисбактериоз 2-й степени.

УЗИ желчного пузыря: патологии не выявлено.

Заключение: На основании жалоб, осмотра и клинико-лабораторных данных у больной К. хронический гастрит, вне обострения. Дисбактериоз кишечника 2-й степени.

Состояние оставалось стабильным на протяжении 3-х месяцев после отмены препарата.

Обследованы 25 больных ЖКБ 1-й стадии (билиарный сладж). Все пациенты были поделены на 2 группы:

1 группа - 15 человека с ЖКБ 1-й стадии. Программа лечения включала прием препарата из группы слабительных средств в комбинациях (Мукофальк), по 1 пакетику 3 раза в день, длительность приема - 22-24 недели.

2 группа - (прототип) - составили 10 человек с ЖКБ 1-й стадии. Программа лечения включала прием гепатопротектора из группы урсодезоксихолевой кислоты с литолитическим действием (Урсосан), по 15 мг на 1 кг массы тела, однократно на ночь, в течение 24 недель.

Обследование включало:

1. Клинический и биохимический анализ крови;
2. Бактериологическое исследование кала на дисбактериоз;
3. УЗИ органов брюшной полости;
4. ФГДС.

При УЗ исследовании у всех 25 больных (100%) был выявлен билиарный сладж, что соответствует ЖКБ 1-й стадии. Больные предъявляли следующие жалобы: боль в животе, чаще монотонную, в правом подреберье; расстройства стула; тошноту при сохраненном аппетите. Однако при обследовании у 12 человек (34,3%) отсутствовали клинические проявления. В таблицах 1 и 2 представлены результаты клинико-лабораторных исследований клинических и биохимических показателей крови, бактериологического анализа кала на дисбактериоз, клинические симптомы, данные УЗ исследования.

Как видно из представленных таблиц (12), заявляемый способ по своей эффективности не уступает способу-прототипу по разрешению билиарного сладжа, но лишен недостатков, которые присущи прототипу.

Таким образом, заявляемый способ расширяет арсенал лекарственных средств с литолитическим действием, применяемых у больных ЖКБ 1-й стадии, и лишен побочных действий, оказываемых прототипом, таких как диарея, тошнота, абдоминальная боль, кальцинирование желчных камней, повышение активности печеночных трансаминаз.

Способ разработан и апробирован у 15 больных ЖКБ 1-й стадии на кафедре внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.

Таблица 1						
Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии						
Показатели	Группа №1 (Мукофальк)		P	Группа №2 (Урсосан)		P
	ДО лечения	ПОСЛЕ лечения		ДО лечения	ПОСЛЕ лечения	
Гемоглобин, г/л,	135	136	<0,05	116	118	<0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,7	4,8	<0,05	4,0	4,1	<0,05

5	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,8	6,8	<0,05	5,9	5,8	<0,05
	СОЭ, мм/ч	9	8	<0,05	14	11	<0,05
	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	236	230	<0,05	237	236	<0,05
	АлАТ, ед./л	15	14	<0,05	18	29	>0,05
	АсАТ, ед./л	16	16	<0,05	14	27	>0,05
	Щелочная фосфатаза, ед./л	210	208	<0,05	225	222	<0,05
	ГГТП, ед./л	31	29	<0,05	32	30	<0,05
	общий билирубин, ед./л	12	11	<0,05	12	10	<0,05
	Холестерин, ммоль/л	6,8	5,9	>0,05	6,6	6,5	<0,05
10	Бифидобактерии	10 ⁶	10 ⁹	>0,05	10 ⁵	10 ⁶	>0,05
	Лактобактерии	10 ⁵	10 ⁷	<0,05	10 ⁶	10 ⁶	<0,05
	Бактероиды	10 ⁴	10 ⁴	<0,05	10 ⁵	10 ⁷	>0,05
	Е.coli с норм. фермент. актив.	10 ⁵	10 ⁷	>0,05	10 ⁶	10 ⁶	>0,05
	Е.coli со снижен. фермент. актив	10 ³	10 ⁶	<0,05	10 ²	10 ²	>0,05
15	Энтерококки	10 ⁵	10 ⁶	>0,05	10 ²	10 ²	>0,05
	Грибы рода Candida	10 ⁴	10 ³	<0,05	10 ⁴	10 ⁴	<0,05
	ИМТ	27,6	26,1	>0,05	30,0	31,4	<0,05
	Абдоминальные боли, %	40	6,7	>0,05	30	50	<0,05
	Тошнота, %	20	0	>0,05	20	50	<0,05
	Понос, %	6,7	0	>0,05	10	40	<0,05
20	Запор, %	23,3	0	>0,05	60	60	<0,05

Таблица 2

Динамика разрешения билиарного сладжа по данным УЗИ

УЗИ желчного пузыря	Время исследования	1 группа n=15 (Мукофальк)	2 группа n=10 (Урсосан)
Наличие билиарного сладжа	Исходно	+ (100%)	+ (100%)
	Через 24 нед.	- (0%)	- (0%)

Список литературы

1. Вопросы стратегии и тактики профилактики донозологических состояний и заболеваний внутренних органов. В.Г.Радченко и соавт. М., 2011.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство. В.Т. Ивашкин. М., «Геотар-Медиа», 2008.
3. Заболевания печени и желчевыводящих путей. В.Г.Радченко и соавт. - Спб.: СпецЛит, 2011. - 526 с.
4. Медикаментозный литолиз препаратом Урсофальк. Радченко В.Г. и соавт., СПб. - 2010.
5. Селиверстов П.В. и соавт., Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Врач - 2012 - N 3. - С.9-14.
6. Скворцова Т.Э. и соавт. Комплексный подход к лечению больных желчекаменной болезнью // Врач - 2011 - N 4. - С.2-6.
7. Современная терапия заболеваний органов пищеварения. В.А. Максимов и соавт. М., «Адамантъ», 2011.
8. Vidal Справочник Видаль. Лекарственные препараты России. АстраФармСервис, - 2010, С.Б-1190.
9. Цимерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. «Геотар-Медиа», 2009.

Формула изобретения

Способ лечения больных желчекаменной болезнью первой стадии, заключающийся в медикаментозном воздействии, отличающийся тем, что больному вводят Мукофальк, в дозе по 1 пакетику 3 раза в день в течение 22-24 недель.