



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 478 395** (13) **C1**

(51) МПК

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/51 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012111402/15, 23.03.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.03.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.03.2012

(45) Опубликовано: 10.04.2013 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2188007, 20.08.2000. US 2005/0148563, 07.07.2005. МАЕВ А.А. и др. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей, учебно-методическое пособие. - Москва, 2003 г, с.125. ТЕРТЫШНАЯ Е.А. Медико-биологические основы профилактики и коррекции функциональных изменений гепатобилиарной системы у юных спортсменов, автореферат дисс. канд. мед. наук. (см. прод.)

Адрес для переписки:

614045, г.Пермь, ул. Орджоникидзе, 82,
ФБУН "ФНЦ медико-профилактических
технологий управления рисками здоровью
населения", директору Н.В. Зайцевой

(72) Автор(ы):

Зайцева Нина Владимировна (RU),
Устинова Ольга Юрьевна (RU),
Аминова Альфия Иршадовна (RU),
Лужецкий Константин Петрович (RU),
Маклакова Ольга Анатольевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное бюджетное учреждение науки
"Федеральный научный центр медико-
профилактических технологий управления
рисками здоровью населения" (ФБУН "ФНЦ
медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения")
(RU)

(54) СПОСОБ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТОБИЛИАРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОЙ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД ФЕНОЛОМ, ФОРМАЛЬДЕГИДОМ, МЕТАНОЛОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха фенолом, формальдегидом, метанолом. Применяют комплекс препаратов. Эслидин перорально курсом 14 дней в возрастной дозировке от 3 до 7 лет - по 1 капсуле 2 раза в день, старше 7 лет - по 1 капсуле 3 раза в день; Канефрон Н перорально, разведя в небольшом количестве воды, по 2 раза в день детям дошкольного возраста по 10 капель, школьного возраста - по 20 капель в день курсом 10 дней; Фламин

перорально за 30 минут до еды по 1-2 таблетке 2 раза в день курсом 10 дней; Джунгли перорально во время или после еды по 1 таблетке 1 раз в день курсом 21 день; Иммунал перорально 1 раз в день курсом 10 дней в возрастной дозировке от 1 года до 6 лет - по 5-10 капель, от 6 до 12 лет - по 10-15 капель, старше 12 лет - по 20 капель. Курс повторяют 1 раз в год у детей с легкой степенью течения заболевания и 2 раза в год при среднетяжелых нарушениях. Способ позволяет обеспечить продлить ремиссию и снизить частоту рецидивов гепатобилиарных дисфункций у детей. 10 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

- М., 2008 г. CHERVINSKY P et al, Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 Mar; №92(3), с.367-73. [он-лайн], [найдено 05.11.2012], найдено из базы данных PubMed 15049402.

R U 2 4 7 8 3 9 5 C 1

R U 2 4 7 8 3 9 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 36/185 (2006.01)*A61K 31/195* (2006.01)*A61K 31/51* (2006.01)*A61K 31/685* (2006.01)*A61K 31/714* (2006.01)*A61K 33/24* (2006.01)*A61P 1/16* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012111402/15, 23.03.2012**(24) Effective date for property rights:
23.03.2012

Priority:

(22) Date of filing: **23.03.2012**(45) Date of publication: **10.04.2013 Bull. 10**

Mail address:

**614045, g.Perm', ul. Ordzhonikidze, 82, FBUN
"FNTs mediko-profilakticheskikh tekhnologij
upravlenija riskami zdorov'ju naselenija",
direktoru N.V. Zajtsevoj**

(72) Inventor(s):

**Zajtseva Nina Vladimirovna (RU),
Ustinova Ol'ga Jur'evna (RU),
Aminova Al'fija Irshadovna (RU),
Luzhetskij Konstantin Petrovich (RU),
Maklakova Ol'ga Anatol'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe bjudzhetnoe uchrezhdenie nauki
"Federal'nyj nauchnyj tsentr mediko-
profilakticheskikh tekhnologij upravlenija
riskami zdorov'ju naselenija" (FBUN "FNTs
mediko-profilakticheskikh tekhnologij
upravlenija riskami zdorov'ju naselenija") (RU)**

**(54) METHOD OF SECONDARY PREVENTION OF HEPATOBILIARY DYSFUNCTIONS IN CHILDREN
IN CONDITIONS OF INCREASED CONTAMINATION OF BIOMEDIA WITH PHENOL,
FORMALDEHYDE, METHANOL**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and is intended for prevention of hepatobiliary dysfunctions in children, living in conditions of contamination of atmospheric air with phenol, formaldehyde, methanol. Complex of medications is applied. Eslidin is introduced perorally in 14-day course in age dosage from 3 to 7 years - 1 capsule 2 times per day, over 7 years - 1 capsule 3 times per day. Canephron N is introduced perorally, diluted in small amount of water, 2 times per day, to children of pre-school age in dose 10 drops, of school age - 20 drops per day with 10 day course; Flamin is introduced perorally 30 minutes before meal in dose

1-2 tablets per day with 10 day course; Jungle is introduced perorally during or after meal in dose 1 tablet 1 time per day with 21 day course; Immunal is introduced perorally 1 time per day with 10 day course in age dosage from 1 year to 6 years - 5-10 drops, from 6 to 12 years - 10-15 drops, over 12 years - in dose 20 drops. Course is repeated 1 time per year in children with light degree of disease course and 2 times per year in case of middle-severe disorders.

EFFECT: method makes it possible to ensure and prolong remission and reduce frequency of recurrences of hepatobiliary dysfunctions in children.

10 tbl, 1 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к педиатрии, и может быть использовано для профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей, проживающих в зоне влияния предприятий химического профиля, в условиях загрязнения атмосферного воздуха фенолом, формальдегидом, метанолом. Изобретение направлено на расширение базисной схемы профилактики гепатобилиарных нарушений за счет сочетания элиминирующего, антиоксидантного, иммуномодулирующего действия используемых препаратов.

На протяжении последних 15-20 лет наметилась отчетливая тенденция роста распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта, при этом на территориях с высоким уровнем техногенного загрязнения среды обитания уровень гастроэнтерологической заболеваемости в 3 раза превышает показатели на территориях с благоприятной санитарно-гигиенической обстановкой. Установлено, что у 79% детей с болезнями органов пищеварения в качестве основного или сопутствующего диагноза выявляется патология гепатобилиарной системы. Известно, что около 95% всех токсических веществ, поступивших в организм, метаболизируются в печени ее ферментативными системами. Веществами, загрязняющими окружающую среду и обладающими гепатотоксичностью, являются алифатические альдегиды (формальдегид), ароматические углеводороды (бензол, фенол), спирты (метанол). Данные вещества ввиду своей липофильности легко проникают через биологические барьеры, кумулируются в паренхиматозных органах, богатых жирами (печень, головной мозг), формируя их функциональные и органические нарушения. При хроническом воздействии химических факторов на гепатобилиарную систему возможно развитие цитотоксических и холестатических повреждений с нарушением образования и секреции желчи, усилением проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункцией микроворсинок эпителия желчных ходов, обеспечивающих отток желчи, с развитием стеатоза и фиброза.

Согласно данным литературы программы профилактики гепатобилиарной дисфункции, ассоциированной с негативным воздействием химических факторов техногенного происхождения у детей, не разработаны и в РФ не стандартизированы. Современные протоколы ведения больных, утвержденные Министерством здравоохранения и социального развития РФ в 2004 году, касаются хронических воспалительных (холецистит) и органических поражений желчного пузыря (желчекаменная болезнь), не акцентируя внимание врачей на ранних методах диагностики и профилактики дисфункциональных расстройств ГБС. Основу рекомендуемых комплексных мероприятий при этом составляют диетотерапия, назначение ферментов, желчегонных средств и прокинетики [1, 2, 3]. Отсутствие регламентированных стандартов лечения и профилактики гепатобилиарных дисфункций, ассоциированных с воздействием неблагоприятных химических факторов, обуславливает необходимость оптимизации схем лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения распространенности болезней печени и желчного пузыря и улучшения надзорных мероприятий на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия.

Из патентной литературы известен ряд патентов, направленных на диагностику нарушения гепатобилиарных дисфункций [4, 5], а также - на лечение указанных дисфункций [6, 7, 8]. Однако все указанные известные технические решения не направлены на вторичную профилактику гепатобилиарных дисфункций у детей.

Технический результат, достигаемый предлагаемым изобретением, заключается в повышении эффективности вторичной профилактики гепатобилиарных дисфункций у

детей, проживающих в зоне влияния предприятий химического профиля в условиях загрязнения атмосферного воздуха фенолом, формальдегидом, метанолом, за счет обеспечения продления длительности ремиссии, снижения частоты рецидивирования, предупреждения формирования сопутствующей гастродуоденальной патологии.

5 Указанный технический результат достигается предлагаемым способом вторичной профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей в условиях повышенной контаминации биосред фенолом, формальдегидом, метанолом путем назначения лекарственных средств, согласно которому в период ремиссии осуществляют
10 сочетанное применение детьми следующих лекарственных средств: Эслидин перорально курсом 14 дней в возрастной дозировке от 3 до 7 лет - по 1 капсуле 2 раза в день, старше 7 лет - по 1 капсуле 3 раза в день; Канефрон Н перорально, разведя в небольшом количестве воды, по 2 раза в день детям дошкольного возраста по 10
15 капель, школьного возраста - по 20 капель в день курсом 10 дней; Фламин перорально за 30 минут до еды по 1-2 таблетке 2 раза в день курсом 10 дней; Джунгли перорально во время или после еды по 1 таблетке 1 раз в день курсом 21 день; Иммунал перорально 1 раз в день курсом 10 дней в возрастной дозировке от 1 года до 6 лет - по 5-10 капель, от 6 до 12 лет - по 10-15 капель, старше 12 лет - по 20 капель, причем
20 курс сочетанного применения указанных лекарственных средств осуществляют 1 раз в год у детей с легкой степенью течения заболевания и 2 раза в год при среднетяжелых нарушениях.

Указанный технический результат достигается за счет следующего.

25 Благодаря сочетанному применению лекарственных средств, рекомендуемых предлагаемым способом, обеспечивается высокая эффективность вторичной профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия.

30 В патогенезе гепатобилиарных нарушений преобладают процессы повреждения и дисфункции гепатоцита, развивающиеся на фоне активации перекисидации липидов, имеют место нарушения функционирования иммунной и вегетативной нервной систем.

Учитывая эффекты негативного воздействия химических компонентов, загрязняющих окружающую среду, на гепатобилиарную систему, их способность
35 усиливать перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов кислорода, формировать интоксикационный, дисметаболический и дезадаптационный синдромы, обоснованным является включение в предложенную схему вторичной профилактики гепатобилиарной дисфункции у детей, проживающих в зоне влияния предприятий химического профиля и контаминацией крови фенолом, формальдегидом
40 и метанолом, препаратов с детоксикационными, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Причем в предлагаемом способе рекомендуется использовать в сочетании следующие лекарственные средства:

Эслидин® (ESLIDINE) - комбинированный препарат, включающий эссенциальные фосфолипиды и метионин, для восстановления функции печени и повышения ее
45 дезинтоксикационной способности, нормализации жирового, углеводного и белкового обмена веществ в организме. Эслидин® - действующие вещества - липоид ППЛ-400 300 мг, метионин 100 мг - капс.; бл. 10 кор. 3 шт.; ЛСР - 001048/08 от 26.02.2008; производитель: ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА» (Россия);

50 Канефрон® Н (Canephron N) - комбинированное средство растительного происхождения, оказывает мочегонное, спазмолитическое, противовоспалительное и противомикробное действие. Содержит активные вещества золототысячника (*Centaureum umbellatum*, Gentianaceae), Любистока

лекарственного (*Levisticum officinale*, Apiaceae), розмарина (*Rosmarinus officinale*, Lamiaceae). Канефрон® Н - раствор для приема внутрь; фл. 50 мл с доз. пипеткой кор. 1; П №014244/01; производитель БИОНОРИКА АГ D-92318 НОЙМАРКТ (Германия);

5 Джунгли - поливитаминный препарат (витамин А, Д3, Е, С, Вс, Н, В1, В2, РР, В6, В12) с микро- и макроэлементами (железо, магний, йод, медь, фосфор, кальций, цинк) для восполнения витаминного баланса и нормализации обмена веществ. Джунгли - жевательные табл.; бан. 100 пач. картон. 1; №П N014491/01 от 04.04.2008; производитель: Сагмел, Инк., Чикаго (США);

10 Фламин - желчегонное средство растительного происхождения, обладающее гепатопротективным, спазмолитическим и противовоспалительным действием. Содержит флавоноидные гликозиды и флавоноиды из соцветий бессмертника (цмина) песчаного (*Helichrysum arenarium* L./Moench./). Фламин (Flaminum) - табл.; бл.10 кор.3 шт.; П №014599/01; производитель: ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье»

15 (Украина);
Иммунал® - иммуностимулирующий препарат растительного происхождения, стимулирует фагоцитарную активность гранулоцитов и макрофагов, а также вызывает увеличение числа лимфоцитов в организме человека, тем самым подавляя
20 размножение и способствуя уничтожению микроорганизмов, стимулирует выработку собственного интерферона. Содержит активные вещества эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench), усиливающие естественные защитные силы организма и действующие в качестве стимуляторов иммунитета. Иммунал® (Immunal®) - капли для приема внутрь; фл. 50 мл с доз. пипеткой кор. 1; код EAN:
25 3838957873913; №П N013458/01, 2007-11-26 от Lek (Словения).

Новизна предлагаемого способа заключается в том, что впервые для вторичной профилактики гепатобилиарной дисфункции у детей с контаминацией биосред
30 фенолом, формальдегидом, метанолом, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия химических техногенных факторов, используется патогенетически обоснованная комплексная схема, включающая комбинацию гепатопротектора («Эслидин») и нефропротектора («Канефрон Н»). Данная схема направлена на элиминацию контаминантов («Канефрон Н»), восстановление функции гепатоцита (метионин), улучшение метаболизма и вегетативной реактивности («Джунгли»,
35 метионин), нормализацию моторно-эвакуаторной функции («Фламин»), окислительно-восстановительного (эссенциальные фосфолипиды) и иммунологического гомеостаза («Иммунал»).

40 Выбор препаратов для проведения профилактических мероприятий определяется их возрастной регламентацией, удобством применения в амбулаторных условиях, в том числе в детских дошкольных учреждениях, неинвазивностью и низкой токсичностью.

Опытным путем было установлено, что только использование комплексной схемы применения вышеуказанных лекарственных препаратов обеспечивает синергизм в
45 достижении поставленного технического результата. Использованием их по отдельности или при схеме только из ряда средств не достигается увеличение сроков ремиссии, не обеспечивается максимально возможное воздействие на все звенья патогенеза формирования гепатобилиарной патологии, обусловленной воздействием неблагоприятных химических факторов техногенного происхождения.

50 Предлагаемый способ осуществляют следующим образом, реализуя его на конкретном примере:

1. Производят выбор экологически неблагополучной территории в зоне влияния предприятий химического профиля, а именно: присутствие на территории проживания

детей в атмосферном воздухе в концентрациях выше 1 ПДК: формальдегида, фенола (II класс опасности), метанола (III класс опасности).

2. Производят отбор больных с этой территории для проведения у них профилактических мероприятий. Было обследовано 85 детей (48 девочек и 37 мальчиков) с гепатобилиарными дисфункциями в возрасте от 4 до 12 лет и уровнем токсикантов в крови (фенол, формальдегид, метанол) выше регионального фонового уровня, находившихся на обследовании в клинике.

Клинические и анамнестические критерии при отборе детей:

- при сборе жалоб - наличие жалоб на эпизодические ноющие боли в животе без четкой локализации, возникающие после еды или не связанные с приемом пищи; избирательный аппетит и тошнота; плаксивость, ночные страхи, ночные поты и потливость кистей и стоп;

- на этапе изучения анамнеза - снижение иммунологической резистентности (частые острые респираторные заболевания); проживание в зоне влияния предприятий химического профиля и транспортных магистралей;

- при физикальном исследовании - интоксикационный и дезадаптационный синдромы, наличие периорбитальных теней, сухость кожи и трещины в углах рта, легкий диффузный желтоватый налет на языке, болезненность в околопупочной области, правом подреберье и болевых точках (т.Боаса), положительный симптом Ортнера-Грекова;

- при лабораторном исследовании отобранных детей оказалось превышение региональных фоновых уровней токсикантов в биосредах детей: фенола более чем в 4,7 раза, формальдегида в 1,7 раза, метанола более чем в 1,8 раза; наличие воспалительной реакции (увеличение уровня лейкоцитов на 15% и более от нормы); при биохимическом исследовании повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазы (АСАТ) более чем на 10%, нарушение оксидантно-прооксидантных процессов (повышение антиоксидантной активности (АОА) более чем на 10%, гидроперекиси липидов малонового диальдегида (МДА) в плазме крови более 20%), изменение регуляторных иммунологических механизмов (повышение уровня общей сенсibilизации в 1,5-2,0 раза, абсолютного и относительного фагоцитоза на 10-15%; повышение уровней IgA на 10%;

- при функциональных исследованиях:

- при ультразвуковом сканировании органов желудочно-кишечного тракта увеличение хвоста поджелудочной железы, реактивные печеночные изменения (уплотнение стенок сосудов системы воротной вены, печеночных вен), наличие дисхолии (визуализация рыхлого осадка более 1/4 объема желчного пузыря, либо осадка повышенной плотности);

- при динамическом ультразвуковом исследовании с пробным желчегонным завтраком - гиперкинетический тип гепатобилиарных нарушений, проявляющийся увеличением объемного расхода желчи объема выделенной желчи (более 0,24 ml/мин).

Клинико-лабораторная диагностика выполнена с помощью анализатора гематологического AcT5diff AL (США, Франция, Bactman Coulter), автоматического устройства "Stat Fax-2600», фотометра фотоэлектрического КФК-3, биохимического анализатора Konelab, проточного цитометра FACS Calibur фирмы "Becton Dickinson", иммуноферментного "Stat Fax-2100" (США) анализатора.

Активность окислительных процессов и антиоксидантной системы определяли по уровню АОА плазмы, гидроперекиси липидов и МДА в сыворотке крови.

Ферментативную функцию печени оценивали по уровню активности АЛАТ, АСАТ,

щелочной фосфатазы. Функциональную активность почек - по уровню креатинина. Состояние гуморального иммунитета оценивали по содержанию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G (Mancini et al., 1965); системы неспецифической защиты организма - по показателям фагоцитоза (метод Дугласа, 1983).

Химико-аналитические исследование включало в себя определение содержания в крови 3 компонентов: формальдегида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, фенола и метанола методом капиллярной газовой хроматографии. Определение токсических органических соединений в крови выполнялось в соответствии с методическими указаниями «Определение химических соединений в биологических средах», утвержденными Министерством здравоохранения России, 2000 г. (МУК 4.1.763-4.1.779-99) и «Определение вредных веществ в биологических средах», утвержденными Министерством здравоохранения России, 2008 г. (МУК 4.1.2102-4.1.2116-06) методом парафазного анализа с различными вариантами пробоподготовки.

Среднесуточные концентрации токсикантов в атмосферном воздухе в районах проживания отобранных пациентов составили для формальдегида $1,2 \times 10^2$ мг/м³, фенола $10,0 \times 10^3$ мг/м³, средние годовые концентрации формальдегида регистрировались на уровне до 2,4 ПДК с.с., фенола - до 3,5 ПДК с.с. Суммарный индекс опасности при комбинированном и многосредовом поступлении в организм составил 1,88 ед. При комбинированном действии веществ при хронической экспозиции имеется опасность развития патологии печени (ИИ до 1,88).

Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны проведено ультразвуковым сканером Toshiba «APLIO XG» и Toshiba «Viamo SSA-640A» с использованием линейных датчиков частотой от 7,5 до 13 МГц по стандартной методике с оценкой топографо-анатомических отношений, макроструктуры печени, желчевыводящих путей.

Математическую обработку доказательной базы оценки эффективности рекомендуемого метода осуществляют с помощью непараметрических методов статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности, метода однофакторного дисперсионного анализа, методов линейного и нелинейного регрессионного анализа. Для оценки достоверности полученных результатов использован критерий Фишера (оценка адекватности моделей), критерий Стьюдента (сравнение групп по количественным признакам), критерий χ^2 -квадрат (сравнение структуры признаков). Сравнительную оценку вероятностной взаимосвязи между признаками в группах оценивали по отношению шансов (odd ratio - OR) с анализом доверительного интервала (ДИ).

3. Проводят профилактику детям на территории экологического неблагополучия путем комплексного назначения пяти лекарственных средств (таблица 1). Все дети получали препараты предлагаемой медицинской технологии на базе детских учреждений.

| Таблица 1 | | |
|--|----------|--|
| Схема вторичной профилактики, проводимой детям в группе №1 | | |
| № | Препарат | Способ применения и дозы |
| 1 | Эслидин® | Внутрь, во время еды, проглатывая целиком, с достаточным количеством воды. Детям 3-7 лет - по 1 капсуле 2 раза в день, детям после 7 лет - по 1 капсуле 3 раза в день. Препарат принимается в течение 14 дней. |

| | | |
|---|-------------|--|
| 2 | Канефрон® Н | Внутрь, разведя в небольшом количестве воды. Детям дошкольного возраста по 10 капель - 2 раза в течение суток. Детям школьного возраста - по 20 капель 2 раза в течение суток. Препарат принимается в течение 10 дней. |
| 3 | Фламин | Внутрь - по 1-2 таблетке 2 раза в сутки, за 30 минут до еды, запивая небольшим количеством воды. Препарат принимается в течение 10 дней. |
| 4 | Джунгли® | Внутрь - по 1 таблетке 1 раз в сутки во время или после еды. Препарат принимается в течение 21 дня. |
| 5 | Иммунал® | Внутрь, разбавив небольшим количеством жидкости, детям старше 12 лет - по 20 капель 1 раз в сутки. Детям 1-6 лет - по 5-10 капель, 6-12 лет - по 10-15 капель 1 раз в сутки. Препарат принимается в течение 10 дней. |

Оценка эффективности предлагаемого способа профилактики проводилась на основании анализа динамики жалоб, данных объективного осмотра, результатов лабораторных методов обследования через 3 месяца.

С целью оценки клинической эффективности предлагаемой лечебно-профилактической схемы все пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от используемых сочетаний препаратов.

В группу №1 включены 32 ребенка, получающие весь комплекс препаратов по предлагаемому способу (таблица 1).

В группу №2 отобраны 16 детей, находящихся на схеме приема препаратов, указанных в таблице 2.

| Схема вторичной профилактики, проводимой детям в группе №2 | | |
|--|----------|---|
| № | Препарат | Способ применения и дозы |
| 1 | Фламин | Внутрь - по 1-2 таблетке 2 раза в сутки, за 30 минут до еды, запивая небольшим количеством воды. Препарат принимается в течение 10 дней. |
| 2 | Джунгли® | Внутрь - по 1 таблетке 1 раз в сутки во время или после еды. Препарат принимается в течение 21 дня. |

Дети (37 чел.), получавшие схему вторичной профилактики, включающую Фламин, Джунгли и иммуномодулятор Иммунал, но не использующие лекарственные средства, способствующие элиминации химических соединений, усилению их метаболизма, обладающие гепатопротекторным действием (Эслидин и Канефрон) (таблица 3), составили группу исследования №3.

| Схема вторичной профилактики, проводимой детям в группе №3 | | |
|--|----------|---|
| № | Препарат | Способ применения и дозы |
| 1 | Фламин | Внутрь - по 1-2 таблетке 2 раза в сутки, за 30 минут до еды, запивая небольшим количеством воды. Препарат принимается в течение 10 дней. |
| 2 | Джунгли® | Внутрь - по 1 таблетке 1 раз в сутки во время или после еды. Препарат принимается в течение 21 дня. |
| 3 | Иммунал® | Внутрь, разбавив небольшим количеством жидкости, детям старше 12 лет - по 20 капель 1 раз в сутки. Детям 1-6 лет - по 5-10 капель, 6-12 лет - по 10-15 капель 1 раз в сутки. Препарат принимается в течение 10 дней. |

На фоне использования профилактических схем отмечалась позитивная динамика клинических симптомов, более выраженная в группе №1 по сравнению с группами №2 и №3. Снизилось количество детей, предъявляющих жалобы на тошноту - в 2,6, 1,3 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,02$), эпизодические абдоминальные боли в животе - в 1,8, 1,2 и 1,5 раза ($p < 0,05$), у 65,5% детей группы №1 нормализовался аппетит ($p = 0,05$), в то время как в сравниваемых группах улучшение аппетита отмечалось в 33,0% и 51,0% соответственно. Количество детей с непереносимостью жирной пищи снизилось с $28,45 \pm 3,74\%$ детей до $15,52 \pm 3,45\%$ ($p < 0,05$) в группе №1, с $30,38 \pm 2,17\%$ детей до $22,67 \pm 3,11\%$ ($p > 0,05$) в группе №2, с $29,38 \pm 2,51\%$ детей до $19,33 \pm 1,82\%$ ($p < 0,05$) в группе №3.

В группе №1 уменьшилась пальпаторная болезненность в околопупочной области и в правом подреберье с $71,38 \pm 4,46\%$ до $15,52 \pm 3,45\%$ ($p < 0,01$), в то время как в сравниваемых группах динамика была менее значительной с $69,44 \pm 7,12\%$ до $55,92 \pm 4,77\%$ ($p > 0,05$) и с $68,07 \pm 4,33\%$ до $25,86 \pm 5,04\%$ ($p < 0,01$) соответственно. Во всех группах у детей с гепатомегалией после проведенного курса профилактики нормализовались линейные размеры печени в 50,0%, 33,0% и 51,0% случаев соответственно. Положительные пузырьные симптомы, такие как болезненность в точке Кера и положительный симптом Мерфи, диагностировались в 2,0, 1,2 и 1,9 раза реже ($p < 0,02$), чем до курса профилактики, болезненность в т.Боаса и симптом Ортнера-Грекова в 3,0, 1,4 и 2,6 раза соответственно ($p < 0,05$).

Сравнительная оценка данных, полученных после курса профилактических мероприятий в анализируемых группах, приведены в таблицах 4-9.

Таблица 4

| Динамика химических контаминантов в биосредах (кровь) детей группы №1 (мг/дм^3) до и после проведения лечебно-профилактических мероприятий | | | | |
|---|---------------------|---|--|---|
| Токсикант | Фоновый уровень | Среднее значение до курса ($M \pm m$) | Среднее значение после курса ($M \pm m$) | Достоверность различий до и после курса (p) |
| Фенол | $0,01 \pm 0,011$ | $0,047 \pm 0,010$ | $0,036 \pm 0,009$ | 0,037 |
| Формальдегид | $0,0050 \pm 0,0014$ | $0,010 \pm 0,002$ | $0,007 \pm 0,001$ | 0,001* |
| Метанол | $0,369 \pm 0,12$ | $0,667 \pm 0,015$ | $0,514 \pm 0,018$ | 0,013 |

* - p - достоверность различий показателей до и после курса

Таблица 5

| Динамика лабораторных показателей у детей группы №1 до и после проведения лечебно-профилактических мероприятий | | | | |
|--|-----------------------|---|--|-------------------------------|
| Показатель | Физиологическая норма | Среднее значение до курса ($M \pm m$) | Среднее значение после курса ($M \pm m$) | Различия до и после курса (p) |
| Лейкоциты, 10^9 дм^3 | 5,5-7,5 | $7,22 \pm 0,47$ | $6,38 \pm 0,49$ | 0,013* |
| IgA, г/дм^3 | 0,68-1,44 | $1,62 \pm 0,08$ | $1,01 \pm 0,06$ | 0,01* |
| Фагоцитарный индекс, у.е. | 1,5-2 | $1,99 \pm 0,07$ | $1,67 \pm 0,1$ | 0,018* |
| Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см^3 | 1,8-2,5 | $3,12 \pm 0,19$ | $2,52 \pm 0,27$ | 0,027* |
| Антиоксидантная активность плазмы, % | 36,2-38,6 | $41,64 \pm 1,88$ | $33,17 \pm 2,44$ | 0,0042* |
| Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм^3 | 0-350 | $388,4 \pm 34,99$ | $126,72 \pm 4,02$ | 0,01* |

* - p - достоверность различий показателей до и после курса

Таблица 6

| Динамика химических контаминантов в биосредах (кровь) детей группы №2 (мг/дм^3) до и после проведения лечебно-профилактических мероприятий | | | | |
|---|---------------------|---|--|-------------------------------|
| Токсикант | Фоновый уровень | Среднее значение до курса ($M \pm m$) | Среднее значение после курса ($M \pm m$) | Различия до и после курса (p) |
| Фенол | $0,01 \pm 0,011$ | $0,043 \pm 0,010$ | $0,046 \pm 0,009$ | 0,12 |
| Формальдегид | $0,0050 \pm 0,0014$ | $0,010 \pm 0,002$ | $0,017 \pm 0,001$ | 0,56 |
| Метанол | $0,369 \pm 0,12$ | $0,417 \pm 0,032$ | $0,414 \pm 0,027$ | 0,91 |

* - p - достоверность различий показателей до и после курса

Таблица 7

| Динамика лабораторных показателей у детей группы №2 до и после проведения лечебно-профилактических мероприятий | | | | |
|--|-----------------------|---|--|-------------------------------|
| Показатель | Физиологическая норма | Среднее значение до курса ($M \pm m$) | Среднее значение после курса ($M \pm m$) | Различия до и после курса (p) |
| Лейкоциты, 10^9 дм^3 | 5,5-7,5 | $7,37 \pm 0,33$ | $7,12 \pm 0,29$ | 0,15 |
| IgA, г/дм^3 | 0,68-1,44 | $1,33 \pm 0,04$ | $1,01 \pm 0,08$ | 0,17 |
| Фагоцитарный индекс, у.е. | 1,5-2 | $2,09 \pm 0,05$ | $1,89 \pm 0,1$ | 0,18 |

| | | | | |
|---|-----------|-------------|-------------|------|
| Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³ | 1,8-2,5 | 3,09±0,17 | 2,47±0,37 | 0,05 |
| Антиоксидантная активность плазмы, % | 36,2-38,6 | 41,16±1,42 | 36,77±2,83 | 0,05 |
| Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³ | 0-350 | 349,4±35,31 | 239,55±3,29 | 0,09 |

* - p - достоверность различий показателей до и после курса

10 Таблица 8
Динамика химических контаминантов в биосредах (кровь) детей группы №3 (мг/дм³) до и после проведения лечебно-профилактических мероприятий

| Токсикант | Фоновый уровень | Среднее значение до курса (M±m) | Среднее значение после курса (M±m) | Различия до и после курса (p) |
|--------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Фенол | 0,01±0,011 | 0,049±0,010 | 0,041±0,009 | 0,15 |
| Формальдегид | 0,0050±0,0014 | 0,011±0,002 | 0,013±0,001 | 0,43 |
| Метанол | 0,369±0,12 | 0,435±0,026 | 0,424±0,015 | 0,91 |

* - p - достоверность различий показателей до и после курса

20 Таблица 9
Динамика лабораторных показателей у детей группы №3 до и после проведения лечебно-профилактических мероприятий

| Показатель | Физиологическая норма | Среднее значение до курса (M±m) | Среднее значение после курса (M±m) | Различия до и после курса (p) |
|---|-----------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³ | 5,5-7,5 | 7,31±0,29 | 6,00±0,28 | 0,05 |
| IgA, г/дм ³ | 0,68-1,44 | 1,53±0,04 | 1,01±0,03 | 0,05 |
| Фагоцитарный индекс, у.е. | 1,5-2 | 2,17±0,03 | 1,59±0,1 | 0,04 |
| Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³ | 1,8-2,5 | 3,65±0,11 | 2,61±0,27 | 0,05 |
| Антиоксидантная активность плазмы, % | 36,2-38,6 | 42,16±1,42 | 37,81±1,99 | 0,05 |
| Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³ | 0-350 | 383,1±29,21 | 229,34±2,11 | 0,05 |

* - p - достоверность различий показателей до и после курса

30 Как видно из таблиц, наиболее выраженный эффект в отношении элиминации формальдегида, фенола и метилового спирта достигнут в группе №1 у детей, получавших предлагаемую схему профилактики, основанную на сочетании препаратов, усиливающих метаболизм химических веществ, их выведение, обладающих иммуномодулирующим и гепатопротективным действием.

35 На фоне профилактических мероприятий в 1,4 раза снизился уровень формальдегида в крови с 0,010±0,002 до 0,007±0,001 мг/дм³ (p<0,001). В 1, 2 раза по сравнению с исходным уровнем уменьшилась концентрация фенола с 0,047±0,01 до 0,036±0,01 мг/дм³ (p<0,037), в 1,3 раза концентрация метанола с 0,667±0,25 до 0,514±0,25 мг/дм (p<0,13). Уровень АОА снизился с 41,64±1,88% до 33,17±2,44% (p<0,042). Показатель гидроперекиси липидов уменьшился в 3 раза (p<0,01) и достиг физиологической нормы. Значимо повышенный уровень МДА с 3,12±0,19 мкмоль/см снизился до 2,52±0,27 мкмоль/см (p<0,027). Оценка иммунологических показателей на фоне профилактики показала достоверное снижение в 1,6 раза (p<0,01) содержания IgA (1,0±0,06 г/дм³) (p<0,01). В группе №1 отмечено достоверное снижение фагоцитарного индекса в 1,2 раза (p<0,0001) (p<0,018), уровня лейкоцитов в крови с 7,22±0,49 10⁹/дм³ до 6,38±0,49 10⁹/дм³ (p<0,013).

50 У детей в группе №2 статистически значимой динамики анализируемых показателей после проведенного курса профилактики не установлено (p>0,05), за исключением нормализации метаболических процессов, снижения исходно повышенной антиоксидантной активности с 41,16±1,42% до 36,77±2,83% (p=0,05) и уровня МДА в плазме с 3,09±0,17 мкмоль/см³ до 2,47±0,37 мкмоль/см³ (p=0,05).

Усиление схемы профилактики за счет препарата иммуномодулирующего действия, используемого у детей в группе №3, способствовало нормализации иммунологических и биохимических показателей, однако не привело к элиминации из организма изучаемых химических веществ, что в дальнейшем могло привести к возобновлению патологических изменений гомеостатических параметров и обострению заболевания.

В ходе ультразвукового сканирования гепатобилиарной системы в группе №1 в 2 раза уменьшилось количество детей с реактивными изменениями в печени (с $26,72 \pm 4,15\%$ до $13,79 \pm 3,13\%$, $p < 0,03$). Сократились до нормальных значений ранее увеличенные размеры поджелудочной железы у каждого третьего ребенка с гепатобилиарными дисфункциями ($p < 0,01$). Стала в 1,7 раза реже регистрироваться дисхолия в желчном пузыре ($p < 0,05$). Сравнительная оценка функционального состояния желчного пузыря при динамическом ультразвуковом исследовании с приемом желчегонного раздражителя показало достоверное снижение объемного расхода желчи в 1,8 раза ($p < 0,001$).

В сравниваемых группах №2 и №3 на фоне проведения лечебно-профилактических мероприятий также отмечалась позитивная динамика показателей ультразвукового сканирования печени (доля детей с гепатомегалией уменьшилась в 1,3 и 1,5 раза) и желчевыводящих путей (дисхолия исчезла у 19% и 23% детей соответственно). Однако различия были статистически незначимыми, за исключением данных динамического исследования функции желчного пузыря. Достоверное снижение объемного расхода желчи установлено у 56% и 71% детей групп №2 и №3 соответственно ($p = 0,01-0,03$).

Таким образом, сочетанное применение Эслидина®, Канефрона® Н, Фламина, Джунгли и Иммунала в схему профилактики гепатобилиарной дисфункции, в отличие от стандартных методов, не учитывающих патологическое воздействие химических факторов техногенного происхождения, способствует снижению тяжести заболевания, препятствует трансформации в тяжелые и хронические формы.

Причем курс сочетанного применения указанных лекарственных средств осуществляют 1 раз в год у детей с легкой степенью течения заболевания и 2 раза в год при среднетяжелых нарушениях.

Для доказательства синергизма воздействия в предлагаемом способе именно пяти лекарственных средств ниже приводим таблицу 10, отражающую клиническую эффективность в катамнезе (через год) при различных схемах приема лекарственных средств для профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей.

| Клиническая эффективность схем профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей в катамнезе (через 1 год) при различных сочетаниях препаратов | | | | |
|--|------------------------------------|---|---|---|
| Схема приема лекарств | Количество детей без обострений, % | Количество детей с легкими формами обострения заболевания (не чаще 1 раза в год), % | Количество детей с частотой обострения заболевания более 2-х раз, % | Количество детей с формированием хронического холецистита в катамнезе |
| Группа №1 | 52,0 | 34,0* | 14,0* | 0* |
| Группа №2 | 22,0 | 38,0 | 36,0 | 14,0 |
| Группа №3 | 37,0 | 39,0 | 24,0 | 10,0 |

* - $p < 0,05$, по сравнению с другими группами

Заявляемый способ рекомендуется к использованию в поликлинических и стационарных отделениях практического звена здравоохранения, в профильных отделениях консультативно-диагностических центров специализированной помощи для детского населения, проживающего в зоне влияния предприятий химического профиля (фенол, формальдегид, метанол).

Источники информации

1. Маев А.А., Самсонов А.А. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей // Учебно-методическое пособие. - М. - 2003 г.- С.125.

5 2. Михайлов С.М., Труш О.В. Качество медицинской помощи больным с хроническим гастродуоденитом // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. 2006 г. №2. - С.17-19.

3. Тертышная Е.А. Медико-биологические основы профилактики и коррекции функциональных изменений гепатобилиарной системы у юных спортсменов:

10 Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 2008 г. - С.30.

4. Патент РФ №23 89029.

5. Патент РФ №2393 775.

6. Патент РФ №2132198.

7. Патент РФ №2193386.

15 8. Патент РФ №2197265.

Формула изобретения

20 Способ вторичной профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей в условиях повышенной контаминации биосред фенолом, формальдегидом, метанолом путем назначения лекарственных средств, характеризующийся тем, что в период ремиссии осуществляют сочетанное применение детьми следующих лекарственных средств: Эслидин перорально курсом 14 дней в возрастной дозировке от 3 до 7 лет - по 1 капсуле 2 раза в день, старше 7 лет - по 1 капсуле 3 раза в день; Канефрон Н

25 перорально, разведя в небольшом количестве воды, по 2 раза в день детям дошкольного возраста по 10 капель, школьного возраста - по 20 капель в день курсом 10 дней; Фламин перорально за 30 мин до еды по 1-2 таблетке 2 раза в день курсом 10 дней; Джунгли перорально во время или после еды по 1 таблетке 1 раз в

30 день курсом 21 день; Иммунал перорально 1 раз в день курсом 10 дней в возрастной дозировке от 1 года до 6 лет - по 5-10 капель, от 6 до 12 лет - по 10-15 капель, старше 12 лет - по 20 капель, причем курс сочетанного применения указанных лекарственных средств осуществляют 1 раз в год у детей с легкой степенью течения заболевания и 2 раза в год при среднетяжелых нарушениях.

35

40

45

50