



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 219 940** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 35/78, A 61 P 1/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002119720/14, 25.07.2002

(24) Дата начала действия патента: 25.07.2002

(46) Опубликовано: 27.12.2003

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ГЕРШАНОВИЧ М.Л. и др. Клиническое изучение таблетированной пищевой добавки кламин в онкологии. - СПб.: Эскулап, 1996, с. 9-38. RU 2129874 C1, 10.05.1999. RU 2150271 C1, 10.06.2000. БАСИЕВА О.З. и др. Каринат и алликор в терапии бронхиальной астмы и астматического бронхита. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. Сборник трудов. - М., 1988, с. 266. Руководство по гастроэнтерологии в 3-х томах/Под ред. акад. РАМН Ф.И. КОМАРОВА и др. - М.: Медицина, т.1, с. 428-433. РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ. Издание восьмое, переработанное и дополненное/Под ред. Ю.Ф. Крылова и др. - М.: РЛС, 2001, с. 401.

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул.
Ленинградская, 68, НИИ онкологии им. проф.
Н.Н. Петрова

(72) Автор(ы):

Беспалов В.Г.,
Александров В.А.,
Щербаков А.М.,
Калиновский В.П.,
Новик В.И.,
Чепик О.Ф.,
Орехов А.Н.,
Собенин И.А.

(73) Патентообладатель(ли):

ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова,
АНО НИИ атеросклероза РАЕН

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, к гастроэнтерологии и может быть использовано для лечения хронического атрофического гастрита. Больным с хроническим атрофическим гастритом назначают препарат "Каринат" внутрь по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч в течение 6 месяцев, после чего

курсы лечения повторяют. Данное изобретение способствует излечению проявлений диспепсии, улучшению функционального состояния желудка, подавлению инфекции *Helicobacter pylori*, излечению кишечной метаплазии и дисплазии, подавлению пролиферативной активности эпителия желудка у больных с хроническим атрофическим гастритом. 1 табл.

RU 2 2 1 9 9 4 0 C 1

RU 2 2 1 9 9 4 0 C 1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 219 940** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 35/78, A 61 P 1/04**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002119720/14, 25.07.2002**

(24) Effective date for property rights: **25.07.2002**

(46) Date of publication: **27.12.2003**

Mail address:

**197758, Sankt-Peterburg, Pesochnyj, ul.
Leningradskaja, 68, NII onkologii im. prof.
N.N. Petrova**

(72) Inventor(s):

**Bespalov V.G.,
Aleksandrov V.A.,
Shcherbakov A.M.,
Kalinovskij V.P.,
Novik V.I.,
Chepik O.F.,
Orekhov A.N.,
Sobenin I.A.**

(73) Proprietor(s):

**GUN NII onkologii im. prof. N.N.Petrova,
ANO NII ateroskleroza RAEN**

(54) **METHOD FOR TREATING THE CASES OF CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves administering Karinate at a dose of 1 tablet twice a day after taking meals with 12 h long pause between the doses during 6 months. Then,

the treatment courses are repeated. EFFECT: enhanced effectiveness in treating dyspepsia phenomena; suppressing Helicobacter pylori, intestinal metaplasia and dysplasia. 1 tbl

R U 2 2 1 9 9 4 0 C 1

R U 2 2 1 9 9 4 0 C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно к гастроэнтерологии.

Хронический атрофический гастрит - одно из распространенных заболеваний желудка; согласно модифицированной Сиднейской системы различают мультифокальный атрофический гастрит, встречающийся часто, вызываемый инфекцией *Helicobacter pylori*, нарушениями питания, вредными факторами внешней среды, и аутоиммунный атрофический гастрит, встречающийся относительно редко [Богданов И.В., Гриневиц В.Б., Першко А.М. и др. Хронический гастрит// Новые Санкт-Петербург, лечеб. ведомости (Приложение).- 2001.- 3.- С. 4-13]. Хронический атрофический гастрит относят к предраковым состояниям желудка, на фоне данного заболевания часто развиваются такие предраковые изменения, как кишечная метаплазия и дисплазия эпителия слизистой желудка, а также гиперпролиферация эпителия слизистой желудка, способствующая развитию опухолей [Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Триада-Х, 1998.- С. 269-300; Genta R.M., Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa - a practical approach for the perplexed clinician// Aliment. Pharmacol. Ther.- 2001.- Vol. 15 (Suppl 1).- P. 43-50]. При хроническом атрофическом гастрите наблюдаются дисрегенераторные и воспалительные изменения слизистой желудка, ослабление секреторной функции в виде снижения выработки соляной кислоты и пепсиногена-пепсина, моторно-эвакуаторные нарушения, нарушаются процессы переваривания пищи, возникают метеоризм, запоры или диарея.

В обычной клинической практике для лечения хронического атрофического гастрита применяют средства растительного происхождения, оказывающие вяжущее и противовоспалительное действие: настой листьев подорожника, ромашки, тысячелистника, мяты, зверобоя, валерианы, гранулы плантаглюцида; с целью стимуляции секреторной функции желудка назначают средства, влияющие на тканевой обмен: рибоксин, препараты никотиновой кислоты, цитохром С, витамины группы В; при нарушениях функции пищеварения проводится заместительная терапия: ацидин-пепсин, бетацид, ферментные препараты [Справочник врача общей практики/ Н.П. Бочков, А.И. Воробьев, В.А. Насонова и др. - Под ред. Н.Р. Палеева. - М.: ЭКСМО-Пресс, 1999.- В 2 томах. - Т. 2.- С. 304-308].

Недостатками данных способов лечения хронического атрофического гастрита является то, что они носят симптоматический характер, т.е. направлены только на устранение патологической симптоматики и, как правило, не улучшают морфологическое и функциональное состояние желудка, не приводят к регрессии кишечной метаплазии и дисплазии эпителия слизистой желудка.

Известны способы лечения хронического атрофического гастрита с помощью комбинаций витаминов, антиоксидантов, микроэлементов. Регрессию проявлений хронического атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии способны вызывать прием комплекса антиоксидантных препаратов: витамин С - 750 мг/день + β-каротин - 18 мг/день + витамин Е - 600 мг/день, в течение 3 лет; проведение антибактериальной терапии: амоксициллин по 500 мг/день 3 раза + висмут по 260 мг/день 4 раза + метронидазол по 750 мг/день, в течение 2 недель, а затем прием антиоксидантных препаратов: β-каротин - 25 мг/день + витамин С - 2 г/день, в течение 3 лет [Buiatti E., Munoz N. Chemoprevention of stomach cancer// In: Chemoprevention in Cancer Control. Ed. by M. Hakama, V. Beral, E. Buiatti et al.- IARC Sci. Publ. No. 136.- Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1996.- P. 35-39]. Прием β-каротина (30 мг 1 раз в день) или аскорбиновой кислоты (1 г, 2 раза в день) в течение 36 и 72 месяцев у больных хроническим атрофическим гастритом приводил к регрессии проявлений атрофического гастрита и кишечной метаплазии [Correa P., Fontham E. T. , Bravo J.C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy// J. Natl. Cancer Inst.- 2000.- Vol. 92.- P. 1881-1888]. Прием β-каротина по 20 мг в день в течение 1 года у больных хроническим атрофическим гастритом уменьшал активность орнитиндекарбоксилазы в слизистой желудка, что означает подавление пролиферативной

активности эпителия слизистой желудка [Bukin Y.V. , Draudin-Krylenko V.A., Orlov E.N. et al. Effect of prolonged beta-carotene or DL-alpha-tocopheryl acetate supplementation on ornithine decarboxylase activity in human atrophic stomach mucosa// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 1995. - Vol. 4.- P. 865-870]. Прием

5 витамина Е по 400 МЕ/день в течение 6 и 12 месяцев приводил к регрессии кишечной метаплазии и подавлял активность орнитиндекарбоксилазы и соответственно пролиферативную активность эпителия слизистой желудка у больных с хроническим атрофическим гастритом [Bukin Y. V. , Draudin-Krylenko V.A., Kuvshinov Y.P. et al. Decrease of ornithine decarboxylase activity in premalignant gastric mucosa and

10 regression of small intestinal metaplasia in patients supplemented with high doses of vitamin E// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*- 1997.- Vol. 6.- P. 543-546]. Ретинола пальмитат - 5000 МЕ/день + цинка оксид - 22,5 мг/день, принимаемые в течение 5,25 лет [Wang G.Q., Dawsey S.M., Li J.Y. et al. Effects of vitamin/mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the esophagus and

15 stomach: results from the General Population Trial in Linxian, China// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*- 1994. - Vol. 3.- P. 161-166], а также β-каротин - 15 мг/день + селен - 50 мкг/день + α-токоферол - 30 мг/день, принимаемые в течение 6 лет [Dawsey S.M., Wang G. Q. , Taylor P.R. et al. Effects of vitamin/mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the esophagus and

20 stomach: results from the Dysplasia Trial in Linxian, China// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 1994. - Vol. 3.- P. 167-172] снижали частоту дисплазии слизистой и раннего инвазивного рака желудка у пациентов, проживающих в регионе с высоким риском развития рака пищевода и желудка.

Недостатком вышеперечисленных способов является использование витамина Е, витамина С, β-каротина и других веществ в высоких дозах, существенно превышающих

25 суточную потребность организма, в течение длительного времени, что вызывает ряд нежелательных побочных эффектов.

При выявлении у больных хроническим атрофическим гастритом инфекции *Helicobacter pylori* рекомендуется проводить стандартные схемы эрадикации с назначением

30 ингибиторов протонной помпы (ранитидин), антибиотиков (кларитромицин, амоксициллин) и противопротозойных препаратов (метронидазол) [Qasim A. , O'Morain C.A. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication// *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 2002. - Vol. 16 (Suppl 1).- P. 24-30]. После проведенной

35 успешной эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* улучшается клиническое состояние больных хроническим атрофическим гастритом, улучшается морфологическое и функциональное состояние слизистой желудка [Ohkusa T., Fujiki K., Takashimizu I. et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated// *Ann. Intern. Med.*- 2001.- Vol. 134. - P. 380-386]

40 . Известны методики проведения антихеликобактерной терапии у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с хеликобактериозом: амоксициллин (500 мг, 3 раза в день), метронидазол (375 мг, 3 раза в день) и висмута субсалицилат (262 мг, 3

45 раза в день) в течение 14 дней; при неуспешной эрадикации - проведение повторных курсов: амоксициллин (1 г, 2 раза в день), кларитромицин (500 мг, 2 раза в день) и омепразол (20 мг, 2 раза в день) или лансопразол (30 мг, 2 раза в день) в течение 14

50 дней; лечение больных данными схемами через 36 и 72 месяца наблюдения приводило к регрессии проявлений хронического атрофического гастрита и кишечной метаплазии [Correa P. , Fontham E. T. , Bravo J.C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy// *J. Natl. Cancer Inst.*- 2000.- Vol. 92.- P. 1881-1888]. Однако, далеко не у всех больных хроническим атрофическим гастритом выявляется инфекция *Helicobacter pylori*. У больных без инфекции *Helicobacter pylori* необходимы другие способы лечения хронического атрофического гастрита.

Наиболее близким к заявляемому способу является методика применения препарата

"Кламин" у больных с хроническим атрофическим гастритом. Действующим началом препарата "Кламин" является концентрат ламинарии омыленный, у кламина выявлена антиканцерогенная активность [патент 2034560 (РФ). Средство для профилактики рака "Кламин"/ В.Б. Некрасова, Т.В. Никитина, В.Т. Курныгина, А. И. Фрагина, В.Г.

5 Беспалов, В.А. Вайнштейн, В.В. Иванова. - Заявл. 18.05.93 93019880; Оpubл. в Б.И., 1995, 13]. Кламин, применяемый внутрь за 30 мин до еды по 2 таблетки 3 раза в день в течение 6 месяцев, ослаблял клинические и эндоскопические признаки хронического атрофического гастрита, улучшал функциональную активность желудка, приводил к регрессии кишечной метаплазии и дисплазии [Гершанович М.Л., Беспалов В.Г.,
10 Александров В.А. и др. Клиническое изучение таблетированной пищевой добавки кламин в онкологии. - СПб.: Эскулап, 1996.- С. 9-38]. Кламин при применении в вышеуказанной дозировке не имеет существенных побочных эффектов, однако, он содержит йод и поэтому противопоказан больным, страдающим тиреотоксикозом, тяжелыми хроническими заболеваниями почек и печени, непереносимостью йода, что является недостатком
15 способа лечения хронического атрофического гастрита с помощью данного препарата.

Технический результат изобретения состоит в излечении проявлений диспепсии, улучшении функционального состояния желудка, подавлении инфекции *Helicobacter pylori*, излечении кишечной метаплазии и дисплазии, подавлении пролиферативной активности эпителия желудка у больных с хроническим атрофическим гастритом, без
20 противопоказаний и побочного действия. Технический результат расширяет ассортимент методов лечения хронического атрофического гастрита.

Способ осуществляют следующим образом. У больных хроническим атрофическим гастритом применяют препарат "Каринат" по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч, курс лечения 6 месяцев. Курсы лечения повторяют.
25 Препарат "Каринат" известен в качестве средства для профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, содержит чеснок сушеный порошкообразный, бета-каротин, альфа-токоферол ацетат, кислоту аскорбиновую и вспомогательные вещества [патент 2129874 (РФ). Средство "Каринат" для профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний/ А.Н. Орехов. - Заявл. 26.03.98, 98105695; Оpubл. в Б.И.,
30 10.05.99, 13]. Каринат разрешен для клинического применения в качестве биологически активной добавки к пище (БАД): регистрационное удостоверение Минздрава РФ 001701.Р. 643.05.2000 от 25 мая 2000 г. Выпускается ООО "ИНАТ-Фарма" в виде таблеток, покрытых оболочкой. Одна таблетка содержит 150 мг чесночного порошка, 2,5 мг бета-каротина, 5 мг витамина Е и 30 мг витамина С.

35 Заявляемое техническое решение по сравнению с аналогами имеет отличительные существенные признаки, что позволяет это решение считать отвечающим условию патентоспособности - новизна. Анализ известных в науке и технике аналогичных технических решений показывает, что заявляемый способ лечения хронического атрофического гастрита не обнаружен и совокупность отличительных существенных
40 признаков не известна. Неочевидно было, что применение карината в дозе, поставляющей только физиологическую суточную норму потребления бета-каротина, витамина Е и витамина С при относительно коротком курсе лечения в 6 месяцев, окажет более выраженный лечебный эффект у больных с хроническим атрофическим гастритом по сравнению с аналогами, не проявляя при этом побочного действия. Таким образом,
45 заявленное техническое решение соответствует условию патентоспособности - изобретательский уровень.

Апробация заявляемого способа лечения хронического атрофического гастрита проведена на базе НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ. Проведены клинические испытания лечебного действия карината у больных с хроническим
50 атрофическим гастритом. Тип исследования: двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное, фаза II. Каринат и плацебо использовали производства ООО "ИНАТ-Фарма". В исследовании участвовали 66 пациентов, 34 принимали каринат (основная группа, 26 женщин и 8 мужчин, средний возраст - 58,7 ± 1,2 года), 32 - плацебо

(контрольная группа, 24 женщины и 8 мужчин, средний возраст - $59,1 \pm 1,2$ года).

Препарат назначался по 1 таблетке 2 раза в день после еды, перерыв между приемами не более 12 ч, курс лечения 6 месяцев. Обследования пациентов проводились по схеме, опубликованной в методических рекомендациях Минздрава РФ [Беспалов В.Г.,

5 Александров В.А., Бараш Н.Ю. и др. Применение биоактивных пищевых добавок кламин и фитолон для профилактики предопухолевых заболеваний молочной железы и органов желудочно-кишечного тракта. Методические рекомендации Минздрава РФ 97/118. - СПб: Эскулап, 1998. - 20 с.]: анамнез; врачебный осмотр и оценка клинической симптоматики; фиброгастроскопия с подробным описанием выявленных изменений слизистой желудка; 10 забор участков слизистой желудка из антрального отдела и из места наибольших изменений во время изменений во время фиброгастроскопии: биопсия и отпечаток; забор желудочного сока во время фиброгастроскопии; определение pH желудочного сока с помощью pH-метра; тест на активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке и слизистой желудка методом фотопленок; цитологический анализ биопсийного материала; 15 выявление инвазии *Helicobacter pylori* с помощью урезного теста и цитологического исследования мазков-отпечатков; гистологический анализ биопсийного материала. Обследования по данной схеме проводили до начала лечения и через 6 месяцев лечения. Диагноз хронического гастрита формулировался в соответствии с модифицированной Сиднейской системой. Всем больным был поставлен основной диагноз: хронический 20 мультифокальный атрофический гастрит.

До лечения практически все больные, как в основной, так и в контрольной группе предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области, тяжесть в области желудка, тошноту, отрыжку различной степени выраженности, а также другие жалобы, связанные с хроническим гастритом: запоры, диарея, метеоризм, изжога и др. В результате лечения 25 каринатом клинические проявления ослабевали у 88,2%, в группе с плацебо - у 28,1%, разница статистически достоверна. При фиброгастроскопическом исследовании до лечения у всех больных, как в основной, так и в контрольной группе выявлялись такие патологические признаки, как гиперемия, отек, истончение и зернистость слизистой 30 желудка различной степени выраженности и в различных сочетаниях. В группе с лечением каринатом улучшение фиброгастроскопической картины наблюдалось у 61,8% больных, тогда как в группе с плацебо - лишь у 12,5%, разница статистически достоверна.

В группе с лечением каринатом до лечения диагноз хеликобактериоз был поставлен у 11 больных, через 3 месяца лечения хеликобактериоз был выявлен еще у 2 больных; в группе с плацебо до лечения диагноз хеликобактериоз был поставлен у 15 больных, через 3 35 месяца лечения хеликобактериоз был выявлен еще у 1 больного и через 6 месяцев лечения - также еще у 1 больного. Эффект лечения в отношении хеликобактериоза признавался положительным, если в результате лечения бактерии *Helicobacter pylori* вообще не выявлялись при цитологическом исследовании. Через 6 месяцев лечения хеликобактериоз не выявлялся у 53,8% больных в группе с каринатом и 12,5% больных в 40 группе с плацебо, разница между группами статистически достоверна.

У всех больных основной и контрольной группы функциональная активность желудка была снижена. Как каринат, так и плацебо, стимулировали кислотообразующую функцию желудка, а также выработку пепсиногена-пепсина. Стимулирующее действие карината по сравнению с плацебо было сильнее, что проявилось более выраженным действием на 45 снижение pH желудочного сока и повышение активности пепсиногена-пепсина в желудочном соке. Через 6 месяцев лечения в группе с каринатом pH желудочного сока уменьшалась у 64,7% больных, в группе с плацебо - у 50,0%, разница в 14,7% между группами статистически недостоверна. Через 6 месяцев лечения в группе с каринатом активность пепсиногена-пепсина желудочного сока увеличилась у 88,2% больных, в группе с плацебо - у 68,7%, разница в 19,5% между группами статистически недостоверна. В 50 результате лечения каринатом среднее значение активности пепсиногена-пепсина в желудочном соке по сравнению с исходными данными повысилось на 146,8%, в результате лечения плацебо - на 60,9%, разница между группами статистически достоверна.

При цитологических исследованиях, как каринат, так и плацебо, уменьшали количественное проявление кишечной метаплазии у больных. Через 6 месяцев лечения каринатом ослабление проявлений кишечной метаплазии наблюдали у 47,1% больных, тогда как при лечении плацебо этот показатель составил 18,8%, разница в 28,3% статистически достоверна. При патоморфологических исследованиях в основной группе до лечения дисплазия эпителия слизистой желудка выявлена у 3 (8,8%) пациентов. В результате лечения каринатом дисплазия у данных пациентов не выявлялась, новых случаев дисплазии также обнаружено не было. В контрольной группе до лечения дисплазия эпителия слизистой желудка выявлена у 1 (3,1%) пациента, после лечения плацебо дисплазия у данной пациентки не выявлялась, однако дисплазия была обнаружена у двух других пациентов. При патоморфологических исследованиях в основной группе до лечения у 73,5% больных пролиферативная активность была выше нормы, в контрольной группе - 78,1%. Через 6 месяцев лечения каринатом среднее значение пролиферативной активности понизилось на 55,2% по сравнению с исходными данными, через 6 месяцев лечения плацебо - на 27,6%, разница между группами статистически достоверна.

Все больные переносили прием карината хорошо, побочного и токсического действия ни в одном случае отмечено не было.

Таким образом, заявляемый способ лечения хронического атрофического гастрита является эффективным и безопасным. Каринат, применяемый по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч в течение 6 месяцев, ослаблял явления диспепсии у больных; улучшал фиброгастроскопическую картину слизистой желудка; подавлял инфекцию *Helicobacter pylori*; стимулировал функциональную активность желудка, снижая рН и повышая активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке; подавлял проявления дисплазии и кишечной метаплазии; ослаблял пролиферативную активность эпителия слизистой желудка.

Примеры конкретной реализации способа

Пример 1. Больная К-я Л.А., женщина, возраст 62 года. После комплексного обследования поставлен диагноз: хронический мультифокальный атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, кишечной метаплазией и гиперпролиферацией эпителия слизистой желудка; хеликобактериоз. До лечения предъявляла жалобы на постоянное выраженное чувство тяжести в желудке, выраженную отрыжку после каждого приема пищи и часто на голодный желудок, периодические боли в эпигастральной области. При фиброгастроскопическом обследовании - умеренная очаговая гиперемия и умеренное истончение слизистой желудка, преимущественно в антральном отделе. Выявлено выраженное угнетение функциональной активности желудка: рН желудочного сока - 6,8 (норма - 1,6-1,8); активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке - 6 мг/100 мл (норма - 100), в слизистой желудка - 0 мг/г ткани (норма - 100). При цитологическом и патоморфологическом исследованиях выявлены умеренная кишечная метаплазия, слабая степень атрофии желудочных желез, слабая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, гиперпролиферация эпителия слизистой желудка, обсемененность *Helico-bacter pylori*. Назначен препарат "Каринат" по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч в течение 6 месяцев. После проведенного курса лечения каринатом больная не предъявляет жалоб на желудочную диспепсию, отмечает только редкие проявления отрыжки после еды. При фиброгастроскопическом исследовании уменьшение проявлений гиперемии и истончения слизистой желудка. Стимуляция функциональной активности желудка: рН желудочного сока снизилась до 4,9; активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке выросла до 24 мг/100 мл, в слизистой желудка - до 48 мг/г ткани. При цитологическом и патоморфологическом исследованиях - бактерии *Helicobacter pylori* не обнаружены, явлений кишечной метаплазии нет, пролиферативная активность эпителия уменьшилась в 3 раза, число желудочных желез увеличилось в 1,5 раза и достигло нормальных значений. Заключение - выраженное положительное действие проведенного лечения каринатом.

Пример 2. Больная Ш-а Г.В., женщина, возраст 65 лет. После комплексного

обследования поставлен диагноз: хронический мультифокальный атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, кишечной метаплазией и гиперпролиферацией эпителия слизистой желудка; хеликобактериоз. До лечения предъявляла жалобы на постоянное выраженное чувство тяжести в желудке, периодически боли в эпигастрии, тошнота, рвота, метеоризм, диарея. При фиброгастроскопическом обследовании - умеренная очаговая гиперемия, умеренное истончение и выраженная зернистость слизистой желудка, преимущественно в антральном отделе. Выявлено выраженное угнетение функциональной активности желудка: рН желудочного сока - 7,4 (норма - 1,6-1,8); активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке - 6 мг/100 мл (норма - 100), в слизистой желудка - 12 мг/г ткани (норма - 100). При цитологическом и патоморфологическом исследованиях выявлены выраженная кишечная метаплазия во многих пластах клеток, слабая степень атрофии желудочных желез, слабая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, гиперпролиферация эпителия слизистой желудка, обсемененность *Helicobacter pylori*. Назначен препарат "Каринат" по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч в течение 6 месяцев. После проведенного курса лечения каринатом - регрессия практически всех явлений желудочной диспепсии, отмечает только редкие проявления диареи. При фиброгастроскопическом исследовании уменьшение проявлений гиперемии, истончения и зернистости слизистой желудка. Выявленное улучшение функциональной активности желудка: рН желудочного сока снизилась до 4,9; активность пепсиногена-пепсина повысилась до нормальных значений, в желудочном соке - до 96 мг/100 мл, в слизистой желудка - до 96 мг/г ткани. При цитологическом и патоморфологическом исследованиях - бактерии *Helicobacter pylori* не обнаружены, слабая кишечная метаплазия в единичных клетках, пролиферативная активность эпителия уменьшилась в 2 раза, число желудочных желез увеличилось на 30% и достигло нормальных значений. Заключение - выраженное положительное действие проведенного лечения каринатом.

Пример 3. Больная Ф-а Т.П., женщина, возраст 45 лет. После комплексного обследования поставлен диагноз: хронический мультифокальный атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, дисплазией, кишечной метаплазией и гиперпролиферацией эпителия слизистой желудка. До лечения предъявляла жалобы на постоянную выраженную отрыжку после еды и на голодный желудок, часто - чувство тошноты, периодически - боли в эпигастриальной области, чувство тяжести в желудке. При фиброгастроскопическом обследовании - умеренные явления очаговой гиперемии, истончения и зернистости слизистой желудка, преимущественно в антральном отделе. Выявлено выраженное угнетение функциональной активности желудка: рН желудочного сока - 7,8 (норма - 1,6-1,8); активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке - 6 мг/100 мл (норма - 100), в слизистой желудка - 0 мг/г ткани (норма - 100). При цитологическом и патоморфологическом исследованиях выявлены умеренная дисплазия, выраженная кишечная метаплазия во многих пластах клеток, слабая степень атрофии желудочных желез, выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, гиперпролиферация эпителия слизистой желудка. Назначен препарат "Каринат" по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч в течение 6 месяцев. После проведенного курса лечения каринатом - регрессия большинства явлений желудочной диспепсии, отмечает только периодическую отрыжку после еды. При фиброгастроскопическом исследовании - явления истончения и зернистости слизистой не обнаружены, сохраняются слабые проявления очаговой гиперемии. Выявленное улучшение функциональной активности желудка: рН желудочного сока снизилась до 5,8; активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке повысилась до нормальных значений - 96 мг/100 мл, в слизистой желудка - до 48 мг/г ткани. При цитологическом и патоморфологическом исследованиях - явлений дисплазии эпителия нет, слабая кишечная метаплазия в единичных клетках, слабая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, пролиферативная активность эпителия уменьшилась в 6 раз, число желудочных желез увеличилось в 2 раза и достигло нормальных значений. Заключение - выраженное

положительное действие проведенного лечения каринатом.

5 Проведено сравнение влияния препарата "Кламин", наиболее ближайшего аналога к заявляемому способу, на клинические, эндоскопические, функциональные, цитологические и патоморфологические показатели состояния слизистой желудка у больных хроническим атрофическим гастритом [См. опубликованные данные Гершанович М. Л., Беспалов В.Г., Александров В.А. и др. Клиническое изучение таблетированной пищевой добавки кламин в онкологии. - СПб.: Эскулап, 1996.- С. 9-38]. В группу с лечением кламином было
10 набрано 15 пациентов, 1 мужчина и 14 женщин, средний возраст $55,5 \pm 2,3$ лет. Все пациенты прошли комплекс обследований по той же схеме, что и в группе с лечением каринатом. На основании проведенных обследований всем больным был поставлен
15 диагноз хронического мультифокального атрофического гастрита, у больных была выявлена секреторная недостаточность в виде снижения выработки соляной кислоты и пепсиногена-пепсина, предраковые изменения слизистой желудка в виде кишечной метаплазии и дисплазии эпителия, лимфо-плазмоцитарная инфильтрация слизистой
20 желудка. Препарат "Кламин" назначался 15 пациентам внутрь по 2 таблетки 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 6 месяцев. Использован препарат "Кламин" производства ООО "Фитолон" и АО "Ай Си Эн Октябрь", Санкт-Петербург, разрешенный для клинического применения в качестве биологически активной добавки к пище (Регистрационное удостоверение Минздрава РФ 000189.Р. 643.08.98 от 20 августа 1998 г.). Повторные
25 обследования больных по той же самой схеме проводили через 6 месяцев лечения кламином.

Как видно из таблицы, способ лечения хронического атрофического гастрита с помощью карината имеет явные преимущества по сравнению со способом лечения кламином. Если
30 положительное действие при лечении кламином на проявления диспепсии, фиброгастроскопическую картину и кишечную метаплазию было выше, чем при лечении каринатом, то на функциональную активность желудка (повышение кислотности и активности пепсиногена-пепсина желудочного сока) каринат действовал сильнее. Каринат подавлял инфекцию *Helicobacter pylori*, а кламин не влиял на хеликобактериоз. Каринат подавлял пролиферативную активность эпителия слизистой желудка у 67,6% больных,
35 тогда как кламин, наоборот, стимулировал пролиферативную активность эпителия слизистой желудка у всех 8 изученных по данному показателю больных. Положительная интегральная оценка при обоих способах лечения была одинаковой. У карината нет противопоказаний, тогда как кламин содержит йод и противопоказан при тиреотоксикозе, тяжелых заболеваниях печени и почек, при непереносимости йода.

40 Таким образом, способ лечения хронического атрофического гастрита с помощью препарата "Каринат", назначаемого по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч в течение 6 месяцев, является эффективным и безопасным. От аналогов отличается более высокой эффективностью: положительное действие отмечается при приеме β -каротина, витаминов Е и С в составе карината в дозах,
45 составляющих физиологическую суточную потребность (у аналогов положительное действие отмечено при дозах данных веществ, значительно превышающих суточную потребность), и относительно непродолжительном курсе лечения в 6 месяцев (у большинства аналогов положительное действие отмечается через 12-72 месяца приема). Способ лечения хронического атрофического гастрита с помощью карината может
50 использоваться как у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, так и без данной инфекции. Каринат при приеме в течение 6 месяцев без дополнительных стандартных схем эрадикации подавлял инфекцию *Helicobacter pylori*, положительное действие на проявления хронического атрофического гастрита было одинаковым как у больных с хеликобактериозом, так и неинфицированных больных. Перспективно применение заявляемого способа у больных с хроническим атрофическим гастритом, инфицированных *Helicobacter pylori*, после проведения стандартных схем эрадикации, что будет снижать риск рецидивирования инфекции. От применяемых в обычной клинической практике методов лечения хронического атрофического гастрита, заявляемый способ выгодно

отличается тем, что он не только оказывает симптоматическое действие, но и восстанавливает функциональную активность желудка, улучшает морфологическое состояние слизистой желудка - приводит к регрессии дисплазии и кишечной метаплазии, подавляет гиперпролиферацию эпителия.

5 От ближайшего аналога - способа лечения хронического атрофического гастрита с помощью препарата "Кламин" - заявляемый способ выгодно отличается тем, что при лечении больных хроническим атрофическим гастритом с помощью препарата "Каринат" отмечаются дополнительные положительные эффекты: подавление инфекции *Helicobacter pylori* и подавление гиперпролиферации эпителия слизистой желудка; каринат также в
10 отличие от кламина не имеет противопоказаний. Учитывая то, что хронический атрофический гастрит является хроническим заболеванием, шестимесячные курсы лечения каринатом рекомендуется повторять.

Формула изобретения

15 Способ лечения хронического атрофического гастрита путем применения комплекса антиоксидантных веществ, отличающийся тем, что больным с хроническим атрофическим гастритом назначают препарат "Каринат" внутрь по 1 таблетке 2 раза в день после еды с интервалом между приемами 12 ч в течение 6 месяцев, после чего курсы лечения
20 повторяют.

25

30

35

40

45

50

Сравнение лечебной активности карината с аналогом кламином у больных хроническим мультифокальным атрофическим гастритом через 6 месяцев лечения

Динамика основных показателей	Группа и количество больных в группе		
	Каринат 34 больных	Кламин 15 больных	Плацебо 32 больных
Ослабление диспепсии	у 30 (88,2%)*	у 14 (93,3%)*	у 9 (28,1%)
Улучшение фиброгастророскопической картины	у 21 (61,8%)*	у 11 (73,3%)*	у 4 (12,5%)
Излечение хеликобактериоза	у 7 из 13 (53,8%)*	0	у 2 из 16 (12,5%)
Повышение кислотности желудочного сока	у 22 (64,7%)	у 5 из 10 (50%)	у 16 (50%)
Повышение активности пепсиногена-пепсина желудочного сока	у 30 (88,2%)	у 7 из 13 (53,8%)	у 22 (68,7%)
Регрессия кишечной метаплазии	у 16 (47,1%)*	у 5 из 7 (71,4%)*	у 6 (18,8%)
Уменьшение пролиферативной активности эпителия	у 23 (67,6%)	у 8 из 8 (100%)* увеличение пролиферативной активности	у 17 (53,1%)
Положительная интегральная оценка лечения	у 29 (85,3%)*	у 13 (86,7%)*	у 18 (56,2%)

* Разница с плацебо-группой по критерию χ^2 статистически достоверна, $p < 0,05-0,001$.