



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61958 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00
A61K 31/7105 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

1

(21) u201014794

(22) 10.12.2010

(24) 10.08.2011

(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.

(72) ТЕРЬОШИН ВАДИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, КРУГЛОВА
ОКСАНА ВІКТОРІВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИ-
ТРОВИЧ

(73) ТЕРЬОШИН ВАДИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, КРУГЛОВА
ОКСАНА ВІКТОРІВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИ-
ТРОВИЧ

2

(57) 1. Спосіб медичної реабілітації хворих на неа-
лкогольний стеатогепатит, поєднаний з синдромом
підразненого кишечника, що включає введення
фітозборів (Поліфіт П або збір печінковий) і еубіо-
тиків, який **відрізняється** тим, що додатково вво-
дять імуноактивний препарат нуклеїнат.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нук-
леїнат вводять усередину по 0,5 г (2 капсули) 2-3
рази на добу протягом 10-15 діб поспіль, в залеж-
ності від досягнутого ефекту.

Корисна модель належить до галузі медицини,
а саме до гастроентерології та торкається спосо-
бів медичної реабілітації хронічної патології орга-
нів травлення.

Актуальність предмету корисної моделі пов'я-
зана зі значною розповсюдженістю в сучасних
умовах захворюваності на неалкогольний стеато-
гепатит (НАСГ) та синдрому подразненого кишеч-
ника (СПК), особливо серед осіб молодого, най-
більш працездатного віку. Наявність супутнього
СПК негативно впливає як на загальний стан хво-
рих, так і на імунну систему, сприяє розвитку вто-
ринних імунодефіцитних станів, що робить недо-
статньо ефективними існуючі способи лікування та
медичної реабілітації хворих на дану коморбідну
патологію. Тому потрібна подальша розробка до-
сить ефективних способів медичної реабілітації
хворих на НАСГ, поєднаний з СПК, що має суттєве
значення для клінічної практики.

Існує спосіб медичної реабілітації хворих на
НАСГ, поєднаний з СПК шляхом введення гепато-
протекторних препаратів з розторопші плямистої,
антигістамінних засобів та ферментних препаратів
(Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология /
Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк. - Ки-
ев: Здоров'я, 2000. - 448 с). Однак цей спосіб не-
достатньо ефективний, оскільки у частини хворих
спостерігається у подальшому наявність загостре-
нь НАСГ, сполученого з СПК.

Відомий також спосіб медичної реабілітації
хворих на НАСГ, поєднаний з СПК шляхом вве-

дення хворим фітозборів та еубіотиків (Семченко
О.В., Мухина Л.В. Клиническая гастроэнтерология.
- М.: Ладос, 2006. - 360 с). Однак при використанні
цього способу теж не відмічається досягнення
стійкої й тривалої ремісії стеатогепатиту, а також
ремісії СПК і тому він потребує подальшого удо-
сконалення.

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і
тому обраний в якості прототипу. До недоліків спо-
собу-прототипу відноситься те, що у хворих з ви-
хідними низькими показниками імунітету, особливо
тих, що мешкають в екологічно несприятливих
регіонах, використання існуючого способу-
прототипу не забезпечує нормалізацію функціона-
льного стану печінки, і тому патологічний процес у
таких випадках має тенденцію до подальшого про-
гресування.

Задачею корисної моделі було підвищення
ефективності існуючого способу медичної реабілі-
тації хворих на НАСГ, поєднаний з СПК, прискоро-
рення досягнення стійкої клінічної ремісії захворю-
вання та відновлення імунологічного гомеостазу.
Ця задача реалізується шляхом додаткового вико-
ристання імуноактивного препарату нуклеїнату.

Нуклеїнат є низькомолекулярною, високоочи-
щеною дріжджовою рибонуклеїновою кислотою з
молекулярною масою 7000 дальтон та з послідов-
ністю 23-25 нуклеотидів. Препарат стимулює міг-
рацію стовбурових клітин із кісткового мозку та
збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті. У
людей з набутими імунодефіцитами різного похо-

(13) U

(11) 61958

(19) UA

дження нуклеїнат нормалізує рівні Т- і В-клітин при їх зниженому вмісті, їх функціональну активність, істотно стимулює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів G, A, M, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендogenous інтерферону. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- та мононуклеари, посилює хемотаксис. Крім того, препарат володіє протизапальними властивостями, інгібує окисні процеси у клітинних мембранах, стабілізує мембрани клітин, оптимізує окисно-відновні процеси у тканинах та прискорює процеси регенерації.

Наша пропозиція базується на вперше встановленій нами закономірності, що введення нуклеїнату дозволяє значно покращити результати медичної реабілітації, що в патогенетичному плані пов'язано з активацією імунної системи. Раніше нуклеїнат при медичній реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з СПК не використовувався.

У технічному плані заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворим на НАСГ, поєднаний з СПК, призначають фітозбори (Поліфіт П або збір печінковий) та еубіотики та додатково імуноактивний препарат нуклеїнат усередину по 0,5 г (2 капсули) 2-3 рази на добу протягом 10-15 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

При розробці корисної моделі нами було обстежено 80 хворих з діагнозом НАСГ, поєднаний з СПК, з яких основна група (40 осіб) отримувала медичну реабілітацію згідно до заявленого способу та група зіставлення (теж 40 осіб) - згідно до існуючого способу-прототипу. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, тривалістю та частотою загострень НАСГ.

До початку проведення медичної реабілітації скарги у обстежених хворих обох груп були однотиповими та відповідали клінічному діагнозу НАСГ, сполученого з СПК. Дійсно, більшість обстежених скаржилися на тупий ниючий біль або тяжкість у правому підребер'ї, біль по ходу товстої кишки, здуття живота, бурчання у животі, гіркоту у роті, відрижку, нудоту, нестійкий стілець. При об'єктивному обстеженні встановлено наявність помірної гепатомегалії (печінка виступала на 2-4 см з-під краю реберної дуги), чутливості печінкового краю при пальпації, болісність по ходу товстої кишки при пальпації.

При розробці заявленого способу було також вивчено динаміку клітинних показників імунітету та концентрації сироваткового інтерферону. При цьому було встановлено, що до початку проведення медичної реабілітації в обох групах - основній та зіставлення, мали місце помірно виражені порушення з боку імунологічних показників та зниження концентрації сироваткового інтерферону відносно норми (таблиця 1).

Таблиця 1

Вихідні показники імунітету та рівня сироваткового ІФ в обстежених хворих на НАСГ, поєднаний з СПК (M±m)

Вивчені показники	Норма	Способи медичної реабілітації		Р
		заявлений (n=40)	відомий (n=40)	
CD3+, %	69,2±2,0	50,1±1,6*	50,6±1,7*	>0,1
Г/л	1,3±0,04	0,85±0,03**	0,86±0,03**	>0,1
CD4+, %	45,5±1,5	36,9±1,1*	37,5±1,2*	>0,1
Г/л	0,86±0,03	0,63±0,02**	0,64±0,02**	>0,1
CD8+, %	22,4±1,0	21,8±0,9	22,1±0,8	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,37±0,01	0,38±0,01	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,03	1,69±0,03**	1,7±0,02**	>0,1
РБТЛ, %	68,8±2,5	46,3±2,2**	46,6±2,5**	>0,1
ІФ сироватки, МО/мл	5,6±0,2	3,1±0,15**	3,3±0,18**	>0,1

Примітки: у таблицях 1 та 2 вірогідність різниці відносно норми: * - при P<0,05, ** -P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик р - достовірність різниці між показниками в першій групі та другій групі.

Так, з таблиці 1 видно, що в обох групах обстежених хворих до початку проведення медичної реабілітації мала місце Т-лімфопенія (зниження кількості CD3+-лімфоцитів у відносному числі в 1,4 рази та абсолютної кількості - в 1,5 рази відносно норми), зниження числа циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів (CD4+) у відносному підрахунку в 1,2 рази та абсолютному - в 1,4 рази (P<0,01), вірогідне зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зниження показника РБТЛ у середньому в 1,5 рази (P<0,01), що свідчить про сут-

тєве пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів. Відмічено також вірогідне зниження концентрації сироваткового інтерферону (ІФ) - в середньому в 1,8 рази відносно норми (P<0,01).

При повторному обстеженні, яке було проведено після завершення медичної реабілітації було встановлено, що в основній групі, яка отримувала медичну реабілітацію відповідно до заявленого способу, відмічена ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищення до нижньої

межі норми показника РБТЛ. Відмічена також нормалізація концентрації ІФ сироватки (дивись таблицю 2). У групі зіставлення, що лікувалася за допомогою існуючого способу-прототипу, також відмічалася позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, однак суттєво менше виражена: зберігалася помірна Т-лімфопенія, зниження кіль-

кості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Показник РБТЛ був вірогідно знижений відносно норми, так і відносно аналогічного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$). Концентрація сироваткового інтерферону залишалася вірогідно нижче за норму ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив заявленого та існуючого способу-прототипу на імунологічні показники та концентрацію сироваткового ІФ в обстежених хворих на НАСГ, поєднаний з СПК ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Способи медичної реабілітації		Р
		заявлений (n=40)	існуючий (n=40)	
CD3+, %	69,2±2,0	68,1±1,8	55,4±1,9*	<0,05
Г/л	1,3±0,04	1,2±0,03	0,96±0,03*	<0,05
CD4+, %	45,5±1,5	44,3±1,1	39,9±1,2*	=0,05
Г/л	0,86±0,03	0,81±0,02	0,68±0,02*	<0,05
CD8+, %	22,4±1,0	22,8±1,2	22,9±1,3	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,41±0,02	0,4±0,02	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,03	1,94±0,02	1,74±0,02**	<0,01
РБТЛ, %	68,8±2,5	63,2±2,8	50,2±2,2*	<0,05
ІФ сироватки, МО/мл	5,6±0,2	5,86±0,22	3,9±0,16*	<0,05

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. При використанні заявленого способу відмічено суттєве підвищення показників клітинного імунітету, нормалізація функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Показово, що водночас відмічено підвищення концентрації сироваткового інтерферону до верхньої межі норми, що свідчить про активацію продукції ендogenous інтерферону.

Таким чином, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з СПК обумовлює ліквідацію імунологічних порушень, сприяє підвищенню працездатності обстежених та якості їхнього життя.

Наводимо конкретні приклади щодо використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Л., 36 років, вчитель хімії, страждає на НАСГ з супутнім СПК протягом останніх 6 років, загострення запального процесу в печінці відмічається 2-3 рази на рік, переважно після порушення дієти (вживання жирних, смажених, гострих страв). Два роки тому встановлено наявність СПК. Неодноразово лікувалася в стаціонарі та амбулаторно. Оскільки загострення хронічної патології печінки мало тривалий перебіг, хвора була проконсультована клінічним імунологом. При проведенні імунологічного спостереження отримані такі результати: CD3+ - 49 % (0,78 Г/л), CD4+ - 36 % (0,58 Г/л), CD8+ - 22 % (0,35 Г/л), CD4/CD8 - 1,64, CD22+ - 21 % (0,34 Г/л), показник РБТЛ з ФГА - 34 %, ЦІК - 3,02 г/л. Чергове загострення НАСГ на тлі СПК виникло учора після надмірного вживання жирної смаженої їжі (була на дні народження подруги).

Хвора скаржилася на тяжкість в правому під-ребер'ї, періодично виникаючий біль, переважно після порушень дієти, загальну слабкість, незду-

жання, зниження працездатності, гіркий смак у роті, сухість у роті, почастішення випорожнень до 2 раз на день, кал оформлений, коричневого кольору, помірно розріджений. При огляді загальний стан задовільний, з боку легень та серця без вираженої патології. Пульс 80 за хвилину, ритмічний, задовільних якостей. Артеріальний тиск 110/75 мм рт. ст. Склери субіктеричні, шкіра нормального кольору. Живіт чутливий при пальпації у правому під-ребер'ї та по ходу низхідного відділу товстої кишки. Печінка виступає на 1-1,5 см з-під краю реберної дуги, чутлива при пальпації, консистенція помірно щільна. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, розмитий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки.

Загальний аналіз крові Ер. $4,8 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 128 г/л, КР - 0,95, Л. $-12,5 \cdot 10^9$ %: е. - 2 %, п. - 4 %, с - 58 %, л. - 21 %, м. - 3 %. ШОЕ - 22 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір жовтий, реакція слабокисла, питома вага 1012, цукор та білок не виявлено. Імунологічне обстеження: CD3+ - 51 %, CD4+ - 36,1 %, CD8+ - 21,8 %, CD4/CD8 - 1,52. Показник РБТЛ - 46,4 %. Дослідження сироваткового інтерферону - 3,1 МО/мл.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження встановлений діагноз: Неалкогольний стеатогепатит, стадія нестійкої ремісії. Синдром подразненого кишечника.

Призначено медичну реабілітацію відповідно до заявленого способу, а саме введення збору печінкового, еубіотики та додатково нуклеїнат усе-редину по 0,5 г (2 капсули) 2 рази на добу протягом 10 діб поспіль.

При динамічному спостереженні було встановлено, що використання заявленого способу медичної реабілітації позитивно впливало на клініко-

лабораторні показники у хворої Л. Дійсно, через два тижні після початку лікування загальний стан хворої задовільний, тяжкість у правому підребер'ї та гіркота у роті зникли.

Загальний аналіз крові: Ер. $4,5 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 120 г/л, КР - 0,85, Л. $-9,5 \cdot 10^9/л$: е. - 1 %, п. - 4 %, с - 56 %, л. - 22 %, м. - 5 %. ШОЕ - 10 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір солом'яножовтий, реакція слабко-кисла, питома вага 1012, цукор та білок не виявлено, еритроцити та лейкоцити відсутні. Імунологічне дослідження після завершення курсу лікування дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості CD3+-клітин до 68 %, CD4+ - до 46 %, CD8+ - 22 %. Відмічена також нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - 1,93, показник РБТЛ досягнув нижньої границі норми - 63,4%; концентрація сироваткового інтерферону збільшилася до 5,8 МО/мл.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після виписки з стаціонару загострень НАСГ на тлі СПК не було, самопочуття та загальний стан здоров'я хворої Л. зберігалися задовільними.

Приклад 2.

Хворий В., 43 років, бухгалтер, страждає на СПК протягом останніх 10 років, загострення запального процесу в печінці бувають 3-4 рази на рік. Чотири роки тому встановлено наявність СПК. Неодноразово лікувався амбулаторно та стаціонарно, однак тривалого ефекту після проведеної терапії не відмічалось. Скаржиться на помірну загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, тяжкість та періодично виникаючий біль у правому підребер'ї, гіркоту у роті, чергування розрізженого стільця та закрівів.

При огляді: загальний стан задовільний. Шкіра та склери нормального кольору. З боку легенів та серця без патології. Живіт м'який, чутливий в правому підребер'ї та по ходу низхідного відділу товстої кишки. Печінка виступає на 1,5-2 см з-під краю реберної дуги, помірно щільна, печінковий край при пальпації чутливий. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встанов-

лена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, розмитий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмально-го контуру печінки.

Імунологічне обстеження: CD3+ - 52 %, CD4+ - 36 %, CD8+ - 20 %, CD4/CD8 - 1,45. Показник РБТЛ - 45,4 %. Рівень сироваткового інтерферону 2,95 МО/мл.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження встановлений діагноз: Неалкогольний стеатогепатит, стадія нестійкої ремісії. Синдром подразненого кишечника.

Призначено медичну реабілітацію у відповідності до заявленого способу, а саме фітозбір Поліфіт П, еубіотики та додатково нуклеїнат усередину по 0,5 г (2 капсули) 3 рази на добу протягом 15 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

При подальшому спостереженні було встановлено, що використання заявленого способу медичної реабілітації позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворого П. Дійсно, через 3 тижні після початку лікування загальний стан хворого був задовільний, скарги на стан здоров'я - відсутні. Імунологічне обстеження: CD3+ - клітин до 67 %, CD4+ - лімфоцитів до 47 %, CD8+ - до 21 %, збільшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 1,95 та показника РБТЛ - до 64,4 %. Концентрація сироваткового інтерферону - 5,75 МО/мл.

За даними диспансерного обстеження протягом шести місяців після виписки загострень НАСГ на тлі СПК не було, самопочуття та стан здоров'я хворого П. зберігалися задовільними.

Таким чином, отримані дані свідчать про достатню ефективність заявленого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з СПК та суттєву перевагу його перед існуючим способом-прототипом. Оскільки заявлений спосіб корисний, немає протипоказань для використання, не потребує коштовних та дефіцитних ліків, добре переноситься хворими, він може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.