



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **32678** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 36/00

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

1

2

(21) u200800423

(22) 14.01.2008

(24) 26.05.2008

(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.

(72) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA,
ТЕРЬОШИН ВАДИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, АН-
ДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ, UA(73) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA,
ТЕРЬОШИН ВАДИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, АН-
ДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ, UA

(57) 1. Спосіб медичної реабілітації хворих на не-
алкогольний стеатогепатит, що включає введення
гепатозахисних препаратів рослинного походжен-
ня і антиоксидантів, який **відрізняється** тим, що
додатково вводять імуноактивний препарат поліо-
ксидоній.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що по-
ліоксидоній вводять внутрішньом'язово по 6мг 1
раз на день протягом 3 днів поспіль, потім по 6 мг
через день ще 3-6 ін'єкцій.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини, а саме до внутрішніх хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі
пов'язана зі значною розповсюдженістю в
сучасних умовах неалкогольного стеатогепатиту
(НАСГ) серед хронічних уражень печінки.
Встановлено, що НАСГ формується на тлі
попереднього ожиріння печінки, тобто стеатозу
("перший поштовх"), при впливі на організм
хворого додаткових патогенних агентів, які
викликають оксидантний стрес і підвищення вмісту
в крові, зокрема, прозапальних цитокінів (так звана
концепція "другого поштовху"). Це дозволяє
вважати важливим проведення медичної реабілі-
тації хворих на НАСГ з метою попередження
можливого подальшого прогресування стеато-
гепатиту. Спосіб медичної реабілітації хворих на
НАСГ, що передбачає призначення раціональної
дієти, полівітамінів і ліпотропних препаратів, вихо-
дячи з їхнього позитивного впливу на стан печінки
[Фадєєнко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В.
Прогноз, ефективність лікування і реабілітації
больних с неалкогольним стеатогепатитом
//Сучасна гастроентерологія. - 2006. - №1. - С.8-
13].

Однак клінічний досвід показує, що викорис-
тання цього способу не забезпечує досягнення
тривалої ремісії майже в половини хворих на
НАСГ.

Тому було запропоновано проводити медичну
реабілітацію хворих на НАСГ шляхом введення
таким пацієнтам повторних курсів гепатозахисних

препаратів рослинного походження, наприклад
сілібору або карсилу [Опанасюк Н.Д. Неалкоголь-
ный стеатогепатит: современные подходы к лече-
нию и медицинской реабилитации //Ліки України. -
2006. - №3. - С.20-24].

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередній,
однак при його використанні у 20-25% хворих на
НАСГ теж не відмічається досягнення стійкої й
тривалої ремісії стеатогепатиту, і тому він потре-
бує подальшого удосконалення.

У зв'язку з цим було запропоновано поряд з
повторними курсами гепатозахисних препаратів
рослинного походження призначати хворим на
НАСГ з метою проведення медичної реабілітації
засоби антиоксидантної дії, зокрема аскорбінової
кислоти й токоферолу ацетату (вітаміну Е), оскіль-
ки було встановлено, що в механізмах формуван-
ня загострень НАСГ суттєве значення має саме
активація процесів ліпопероксидації на тлі пригні-
чення активності системи антиоксидантного захис-
ту (АОЗ) [Скворцов В.В. Пероксидация липидов и
антиоксидантная система в гепатологии
//Гепатология. - 2006. - №2. - С.10-14].

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередній
та в патогенетичному плані забезпечує в більшості
хворих на НАСГ зниження активності ліпоперокси-
дації й підвищення функціональних спроможнос-
тей системи АОЗ. Тому саме цей спосіб обраний
нами в якості найближчого аналога.

До недоліків найближчого аналога відноситься
те, що в частини хворих на НАСГ при використанні
даного способу все ж таки не вдається в ході ме-

(13) U

(11) 32678

(19) UA

дичної реабілітації досягнути стійкої й тривалої ремісії стеатогепатиту, що в патогенетичному плані пов'язано поперед усього зі збереженням негараздів в імунній системі на тлі пригнічення ферментативної ланки системи АОЗ.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ, а саме прискорення досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання й нормалізація імунологічних показників.

Вказана задача досягається шляхом додаткового введення хворим з НАСГ сучасного імуномодулятора поліоксидонію (ПО). ПО - це високомолекулярна фізіологічно активна сполука, що володіє вираженою імуотропною активністю, чинить позитивний вплив на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи знижені й знижуючи підвищені показники імунітету, тобто є істинним імуномодулятором. Мішенями для фармакологічної дії ПО є поперед усього клітини фагоцитарної системи й природні кі-лери. ПО чинить стимулюючий ефект на продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду низки цитокінів, зокрема IL-1 β , IL-6, TNF α й α -інтерферону. При недостатності гуморального імунітету ПО суттєво посилює антитілоутворення. Важливо, що крім імуномодулюючого ефекту, ПО характеризується наявністю детоксикуючої, антиоксидантної й мембраностабілізуючої активності, що робить його ефективним засобом у комплексному лікуванні й медичній реабілітації захворювань, при яких сполучаються порушення з боку імунної системи й системи АОЗ, зокрема НАСГ.

Наша пропозиція щодо використання ПО в комплексі засобів медичної реабілітації хворих з НАСГ базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці законності, що введення хворим ПО додатково до гепатозахисних препаратів та антиоксидантів нормалізує їх загальний стан і самопочуття, виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект, сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, досягненню стійкої й тривалої ремісії НАСГ, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень захворювання й, таким чином, обумовлює досягнення задачі корисної моделі. Крім того, введення ПО, антиоксидантів і гепатозахисних препаратів рослинного походження не має протипоказань, не спричиняє будь-яких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, і тому може при необхідності призначатися повторними курсами, залежно від досягнутого ефекту. Раніше з метою медичної реабілітації хворих на НАСГ комбінація зазначених препаратів не використовувалася.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворим з наявністю НАСГ, які потребують проведення медичної реабілітації, вводять гепатозахисні препарати рослинного походження (карсил, сілібор та інші) й антиоксиданти в середньотерапевтичних дозах і додатково - ПО внутрішньом'язово по 6мг 1 раз на день протягом 3 днів поспіль, потім по 6мг через день ще 3-6 ін'єкцій препарату. Лабораторними критеріями ефективності призначення

ПО є ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів (CD4⁺) й імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, зниження рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) до верхньої межі норми й концентрації так званих "середніх молекул" (СМ), що свідчить про відновлення імунологічного гомеостазу. Саме сполучене введення антиоксидантів, гепатозахисних препаратів і ПО сприяє патогенетично позитивним зсувам вищезгаданих лабораторних показників, а в клінічному плані - досягненню стійкої й тривалої ремісії НАСГ, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень захворювання, особливо при проведенні при необхідності повторних курсів введення вказаної комбінації препаратів.

Вищевказані дози й курси введення ПО були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій схемі введення ПО в більшості хворих забезпечується ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів (CD4⁺) та імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, зниження рівня ЦІК до верхньої межі норми й концентрації СМ. Отже новими є як сама комбінація препаратів, яка нами вперше використовується в медичній реабілітації хворих на НАСГ, так і схема застосування ПО.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з НАСГ, які підлягали проведенню медичної реабілітації: основна (70 осіб), які отримували курс медичної реабілітації за допомогою заявленого способу, і група зіставлення (64 особи), яка отримувала медичну реабілітацію відповідно до способу-найближчого аналога. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, стадією НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці. Введення ПО починалося, як правило, безпосередньо в період чергового загострення НАСГ і проводилося переважно в амбулаторних умовах або в денному гастроентерологічному стаціонарі.

До початку проведення курсу медичної реабілітації хворих на НАСГ в обох групах, які були під наглядом, - основній, що потім отримувала лікування відповідно з заявленим способом, і зіставлення, в якій медична реабілітація здійснювалася стосовно до способу-найближчого аналога, була однотипова клінічна симптоматика, що характеризувалася наявністю загальної слабості, нездужання, субіктичності склер, зниження апетиту й працездатності, тяжкості в правому підребер'ї, обкладеності язика нальотом, гіркоти в роті, гепатомегалії, чутливості печінкового краю при пальпації, підвищеної стомлюваності.

Клінічне обстеження в динаміці проведення медичної реабілітації дозволило встановити, що у хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, мало місце прискорення ліквідації патологічної симптоматики й досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання в порівнянні з пацієнтами, яким медична реабілітація проводилася з використанням відомого способу-найближчого аналога (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого й відомого способів медичної реабілітації хворих на НАСГ на клінічну симптоматику, пов'язану з ураженням печінки ($M \pm m$)

Клінічні показники	Групи обстежених		Р
	основна (n=70)	зіставлення (n=64)	
Тривалість збереження (діб):			
гіркоти в роті	7,4±0,3	12,1±0,4	<0,05
тяжкості в правому підребер'ї	7,5±0,3	13,0±0,4	<0,01
обкладеності язика нальотом	12,3±0,4	19,6±0,5	<0,05
гепатомегалії	16,1±0,5	25,7±0,6	<0,01
чутливості печінкового краю	5,9±0,2	11,5±0,4	<0,05
субіктеричності склер	6,0±0,2	12,3±0,3	<0,01
підвищеної стомлюваності	6,6±0,2	10,2±0,3	<0,05
загальної слабості	7,2±0,25	12,2±0,35	<0,05
нездужання	7,1±0,2	12,4±0,3	<0,05
зниження апетиту	7,0±0,2	12,2±0,35	<0,05
зниження працездатності	7,2±0,3	12,3±0,4	<0,05

Дійсно, з таблиці 1 видно, що в основній групі хворих, яка отримувала лікування згідно до заявленого способу, відмічено скорочення тривалості збереження гіркоти в роті відповідно до групи зіставлення в середньому на $4,7 \pm 0,2$ дні, тяжкості в правому підребер'ї - на $5,5 \pm 0,2$ дні, обкладеності язика нальотом - на $7,3 \pm 0,3$ дні, гепатомегалії - на $9,6 \pm 0,3$ дні, чутливості печінкового краю при пальпації - на $5,6 \pm 0,25$ дні, субіктеричності склер - на $6,3 \pm 0,2$ дні, підвищеної стомлюваності - на $3,6 \pm 0,2$ дні, загальної слабості - на $5,0 \pm 0,25$ дні, нездужання - на $5,3 \pm 0,2$ дні, зниження апетиту - на $5,2 \pm 0,2$ дні, зниження працездатності - на $5,1 \pm 0,2$ дні ($P < 0,05-0,01$).

Таким чином, отримані дані свідчать, що додаткове призначення хворим основної групи ПО згідно із заявленим способом медичної реабілітації сприяє вірогідному прискоренню ліквідації клінічних симптомів, що характеризували наявність загострення НАСГ. Це свідчить про ефективність заявленого способу й перспективність його використання в клінічній практиці. Спосіб корисний,

оскільки він сприяє прискоренню досягнення клінічної ремісії в середньому на $5,7 \pm 0,4$ доби ($P < 0,05$).

При лабораторному обстеженні встановлено, що у хворих обох груп до початку проведення медичної реабілітації мали місце аналогічні зсуви з боку імунологічних показників, а саме Т-лімфопенія, тобто зниження кількості загальної популяції Т-клітин ($CD3^+$), а також циркулюючих Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$) й імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (Th/Ts), вмісту в крові ЦІК і СМ, що теж свідчило про однотиповість груп в імунологічному плані (таблиця 2). Після завершення медичної реабілітації хворих основної групи згідно заявленого способу, у них відмічена чітка позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів ($CD4^+$) й імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$, зниження рівня ЦІК до верхньої межі норми, зменшення концентрації СМ (див. табл. 2). У групі зіставлення, яка підлягала реабілітації стосовно існуючого способу-найближчого аналога, позитивна динаміка вивчених показників була суттєво меншою.

Таблиця 2

Вплив заявленого й відомого способів медичної реабілітації хворих з НАСГ на імунологічні показники (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Основна група (n=70)	Група зіставлення (n=64)	P
CD3 ⁺ , %	69,3±2,2	<u>49,2±1,8*</u> 67,5±2,0	<u>50,4±1,7*</u> 54,3±1,9*	>0,05 <0,05
CD4 ⁺ , %	45,6±1,8	<u>31,6±1,5**</u> 46,0±1,7	<u>30,2±1,4**</u> 34,7±1,6*	>0,05 <0,05
CD8 ⁺ , %	22,9±1,2	<u>21,7±1,0</u> 22,5±1,2	<u>20,9±0,9</u> 23,3±1,1	>0,05 >0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	<u>1,46±0,03***</u> 2,04±0,04	<u>1,44±0,02***</u> 1,49±0,02**	>0,05 <0,01
ЦІК, г/л	1,88±0,03	<u>3,06±0,11***</u> 1,98±0,06	<u>2,95±0,12***</u> 2,52±0,09**	>0,05 <0,01
СМ, г/л	0,53±0,03	<u>2,51±0,11***</u> 0,61±0,06	<u>2,44±0,1***</u> 1,63±0,07***	>0,05 <0,01

Примітка: у чисельнику – значення показників до початку проведення медичної реабілітації, у знаменнику – після її завершення; вірогідність різниці відносно норми: * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між показниками основної групи й групи зіставлення.

Тому в цій групі хворих зберігалася Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4⁺) й імунорегуляторного індексу CD4/CD8, була вірогідно підвищена концентрація ІДК і СМ. Таким чином, використання заявленого способу медичної реабілітації НАСГ патогенетично обгрунтоване, оскільки позитивно впливає на імунологічні показники й концентрацію СМ.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року було встановлено, що в основній групі за цей період загострення хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) відмічалися в 3 пацієнтів (4,3%), а в групі зіставлення - у 6 хворих (9,4%), тобто в 2,2 рази частіше (P<0,05).

Отже, отримані дані свідчать, що у хворих основної групи (яка підлягала медичній реабілітації згідно до заявленого способу) скорочується тривалість збереження симптоматики, пов'язаної з наявністю загострення патології печінки, і нормалізуються вивчені імунологічні показники. Виходячи з цього, можна вважати, що заявлений спосіб має суттєві переваги перед відомим способом-прототипом. ПО, а також інші препарати при проведенні медичної реабілітації добре переносяться хворими, доступні за ціною, є в достатній кількості в аптечній мережі України і тому використання заявленого способу перспективне в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий В., 46 років, водій, хворіє на неалкогольний стеатогепатит протягом 7 років. Загострення патологічного процесу в печінці відмічає 2-3 рази на рік. За останні 3-4 роки відмічає погіршення свого загального стану: поступово зростала загальна слабкість, нездужання, знизилися апетит і працездатність. У теперішній час хворий скаржиться на гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї, загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту й працездатності. При огляді встановлена субітеричність склер, язик густо обкладений білим нальотом. Пульс 89 ударів за хвилину, відмічається виражена дихальна аритмія. АТ 120/65 мм рт. ст. Тони серця - ритмічні, помірна тахікардія. У легенях - жорстке дихання, хрипів немає. Живіт м'який, чутливий в правому підребер'ї. Печінка помірно щільної консистенції, виступає на 2-3 см з-під краю реберної дуги, край печінки при пальпації чутливий, заокруглений. Селезінка не пальпується. Температура тіла 36,9°C. За даними УЗД органів черевної порожнини відмічається збільшення розмірів печінки, підвищення її ехогенності.

При імунологічному обстеженні встановлена наявність Т-лімфопенії (CD3⁺ - лімфоцитів - 49%), зниження кількості Т-хелперів (CD4⁺) до 34% та імунорегуляторного індексу Th/Ts (CD4/CD8) до 1,52, підвищення концентрації ЦІК у сироватці крові до 2,81 г/л. Виходячи з даних клініко-імунологічного обстеження й результатів УЗД органів черевної порожнини встановлений діагноз: Неалкогольний стеатогепатит у фазі помірного загострення.

Хворому було призначено проведення медичної реабілітації згідно із заявленим способом, а саме гепатозахисний препарат (карсил), антиоксиданти (аскорбінову кислоту й токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах і додатково - ПО внутрішньо м'язово по 6мг 1 раз на день протягом 3 днів поспіль, потім по 6мг через день ще 3 ін'єкції.

При динамічному спостереженні було встановлено, що під впливом терапії, що проводилася, у хворого В. відмічена позитивна динаміка клінічної симптоматики. Так, щодо клінічної симптоматики, пов'язаної з наявністю хронічної патології ГБС, то гіркота в роті зникла на сьому добу медичної реабілітації, водночас ліквідувалася субіктеричність склер, тяжкість у правому підребер'ї зникла на восьму добу з початку реабілітації, чутливість печінкового краю при пальпації - на сьому добу, обкладеність язика нальотом суттєво зменшилася на 10-ту добу реабілітації й повністю зникла на 14-ту добу. Тривалість збереження гепатомегалії склала 18 діб, за цей термін розміри печінки поступово зменшилися, на 20-ту добу вона вже була по краю реберної дуги. Отже, клінічна ремісія хронічної патології ГБС досягнута на кінець третього тижня лікування.

Аналіз імунограми хворого В. після завершення курсу медичної реабілітації дозволив встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників, а саме підвищення $CD3^{+}$ -лімфоцитів до 66%, кількості Т-хелперів ($CD4^{+}$) до 43%, нормалізацію імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (1,95), зниження концентрації ЦІК у сироватці крові до верхньої межі норми (2,01г/л).

При диспансерному нагляді протягом 1 року загострень НАСГ не встановлено. Отже, проведення лікування згідно до заявленого способу забезпечило прискорення досягнення ремісії НАСГ, нормалізацію імунних показників, досягнення стійкої ремісії хвороби.

Приклад 2.

Хвора К., 46 років, хімік-технолог. Хворіє на неалкогольний стеатогепатит протягом останніх 9 років, неодноразово лікувалася як амбулаторно, так і в гастроентерологічному стаціонарі з приводу загострень НАСГ. При черговому загостренні стеатогепатиту скаржилася на слабкість, нездужання, тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту й працездатності. При огляді хворої виявлено обкладеність язика брудним жовтуватим нальотом, збільшення й підвищення щільності печінки, яка виступає на 3-4см з-під краю реберної дуги, чутливість печінкового краю при пальпації, субіктеричність склер.

При імунологічному обстеженні у хворої встановлена наявність чітко вираженого вторинного імунодефіциту: кількість Т-клітин ($CD3^{+}$) складала 45%, Т-хелперів ($CD4^{+}$) - 31%, коефіцієнт $CD4/CD8$ був знижений до 1,37, концентрація ЦІК у сироватці крові хворої підвищена до 3,03г/л.

При УЗД органів черевної порожнини відмічено збільшення печінки, підвищення її щільності. У хворої встановлена наявність НАСГ у фазі загострення.

Було призначено проведення медичної реабілітації згідно із заявленим способом, а саме гепатозахисний препарат рослинного походження (сілбор), антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферолу ацетат) і додатково - ПО внутрішньо м'язово по 6мг 1 раз на день протягом 3 днів поспіль, потім по 6мг через день ще 6 ін'єкцій.

При обстеженні в динаміці було встановлено, що під впливом проведеного курсу лікування у хворої мала місце позитивна динаміка клінічної симптоматики. Гіркота в роті й тяжкість у правому підребер'ї зникли на восьму добу лікування, чутливість печінкового краю при пальпації й субіктеричність склер - на сьому добу. Обкладеність язика ліквідувалася на 16-ту добу з початку лікування. Розміри печінки нормалізувалися на 20-у добу. Таким чином, наприкінці 3-го тижня з початку лікування була досягнута стійка ремісія хронічної патології ГБС.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу лікування встановлена чітка позитивна динаміка імунологічних показників, а саме зростання кількості Т-лімфоцитів ($CD3^{+}$) до 65%, числа Т-хелперів ($CD4^{+}$) до 42%, імунорегуляторного індексу - до 2,0, зниження вмісту ЦІК у сироватці - до 2,01г/л.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року загострень неалкогольного стеатогепатиту не відмічено. Увесь цей термін зберігалася стійка ремісія патологічного процесу в ГБС і відсутність подальшого прогресування НАСГ. Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, які характеризуються прискоренням досягнення стійкої й тривалої клінічної ремісії НАСГ, відсутністю подальших його загострень, а в патогенетичному плані - нормалізацією імунологічних показників. Заявлений спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків, добре переноситься пацієнтами, умовний економічний ефект при його використанні складає біля 186грн на 1 хворого, а тому він може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.