



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57275 (13) A

(51) 7 A61K33/06, A61K35/12, A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

1

2

(21) 2002075403

(22) 01 07 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович

(73) Фролов Валерій Митрофанович

(57) Спосіб медичної реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С, що включає введен-

ня α -токоферолу, який відрізняється тим, що додатково хворим вводять імуноактивний препарат ербісол внутрішньом'язово по 2 мл 1-2 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль, гепатопротектор антраль усередину по 0,25 г 3-4 рази на добу протягом 15-20 діб та Р-вітамінний препарат кверцетин по 0,02 г 3-4 рази на день усередину протягом 20-30 діб

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до способів медичної реабілітації осіб, які хворіють на хронічну патологію печінки.

Актуальність проблеми пов'язана зі значною розповсюдженістю хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) та недостатньою удосконалістю існуючих способів медичної реабілітації хворих на дану патологію.

Існує спосіб медичної реабілітації хворих на ХВГС шляхом введення антиоксидантів, а саме L-токоферолу, тобто вітаміну Е, оскільки він знижує у хворих на ХВГС окислювальний стрес та зменшує процеси фіброзування в печінці (Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Пер с нем / Под ред. А.А. Шептулина. - М. ГЭОТАР Медицина, 1999. - С. 234-235).

Інших способів медичної реабілітації хворих на ХВГС ми не виявили, і тому цей спосіб був взятий в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься його недостатня ефективність у плані збереження повноцінної та тривалої клініко-біохімічної ремісії ХВГС, і тому існуючий спосіб потребує удосконалення.

Задачею винаходу було підвищення ефективності медичної реабілітації хворих на ХВГС і насамперед забезпечення тривалої клініко-біохімічної ремісії даного захворювання шляхом додаткового призначення хворим на ХВГС у фазі нестійкої ремісії вітчизняного гепатопротекторного препарату антралю, Р-вітамінного препарату кверцетину, та вітчизняного імуноактивного препарату природного походження ербісолу.

Ця пропозиція базується на вперше встановленій авторами заяви закономірності, що два вітчизняних препарати - антраль і ербісол при спіль-

ному введенні виявляють взаємно потенціюючий ефект у плані гепатозахисної та імуномодуючої дії, а їхнє додаткове призначення до антиоксидантів сприяє потенціюванню також антиоксидантного ефекту. Крім того, нами пропонується додаткове введення Р-вітамінного препарату рослинного походження, а саме кверцетину, який за нашими даними, також потенціює дію антиоксидантів і антралю, та імуномодуючий ефект ербісолу.

Запропонований спосіб медичної реабілітації хворих на ХВГС здійснюється таким чином. Хворому на ХВГС після завершення основного курсу лікування та досягнення ремісії захворювання, для подальшого проведення медичної реабілітації пропонують введення токоферолу ацетату в середньо-терапевтичних дозах та додатково ербісолу внутрішньом'язово по 2 мл 1-2 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль, антраль усередину по 0,25 г 3-4 рази на добу протягом 15-20 діб та кверцетину по 0,02 г 3-4 рази на день усередину протягом 20-30 діб поспіль. При необхідності курси медичної реабілітації можуть бути проведені повторно 2-3 рази з інтервалами 30-40 діб. При розробці запропонованого способу нами було обстежено 2 групи хворих на ХВГС, які знаходилися в фазі нестійкої ремісії - основна (80 осіб) та група співставлення (52 особи). Хворі основної групи отримували медичну реабілітацію згідно до запропонованого способу лікування, хворі групи співставлення - згідно з існуючим способом - прототипом.

У обстежених хворих обох груп вивчали в динаміці клінічні та біохімічні показники протягом 2 років від початку проведення медичної реабілітації, отримані дані співставляли за допомогою пер-

(19) UA (11) 57275 (13) A

сокомп'ютера Celeron 300A та стандартного пакету прикладних програм

Отримані дані щодо впливу запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХВГС узагальнені в таблиці 1. Як видно з цієї таблиці, до початку проведення медичної реабілітації хворі на ХВГС у фазі нестійкої ремісії скаржилися на загальну слабкість, нездужання, дратівливість, зниження апетиту, порушення сну (труднощі із засипанням, неглибокий сон, страхітні сновидіння), підвищену стомлюваність, значне зниження працездатності, нерідко також скарги на наявність тяжкості в правому підребер'ї. При огляді у всіх обстежених хворих на ХВГС встановлено наявність помірної гепатомегалії, підвищення щільності печінки, у частини хворих також чутливість краю печінки при пальпації. У більшості обстежених була виявлена спленомегалія, обкладеність язика густим білим нальотом, субіктеричність склер та слизової оболонки під'язикової ділянки, наявність мармуровості шкіри обох долоней.

Проведення курсу медичної реабілітації згідно до запропонованого способу дозволило встановити, чітку позитивну динаміку клінічних показників у хворих основної групи, яка отримувала реабілітацію відповідно нашим пропозиціям. У хворих основної групи тривалість збереження загальної слабкості скорочувалася на $5,2 \pm 0,2$ дні (в 1,9 рази), нездужання - на $6,0 \pm 0,2$ дні (в 2 рази),

дратівливості - на $6,5 \pm 0,3$ дні (в 2,1 рази), головного болю - на $5,3 \pm 0,2$ дні (в 2,2 рази), зниження апетиту - на $5,3 \pm 0,2$ дні (в 2,1 рази), порушень сну - на $4,8 \pm 0,15$ дні (в 1,8 рази), підвищеної втомлюваності - на $8,5 \pm 0,3$ дні (в 2,3 рази), зниження працездатності - на $11,8 \pm 0,35$ дні (в 2,7 рази). Отже, при використанні запропонованого способу медичної реабілітації у хворих на ХВГС набагато скоріше ліквідувалися прояви загального та астенічного синдромів, а також синдрому підвищеної стомлюваності. При динамічному нагляді за хворими було встановлено, що в основній групі хворих на ХВГС на $7,7 \pm 0,2$ дні (в 2,1 рази) скоріше зникала субіктеричність склер та під'язикової ділянки слизової оболонки, на $7,2 \pm 0,25$ (в 2 рази) - чутливість печінкового краю при пальпації, на $12,2 \pm 0,3$ дні (в 2 рази) - гепатомегалія на $10,2 \pm 0,25$ дні (в 2 рази) - спленомегалія, на $11,5 \pm 0,5$ дні (в 2,2 рази) - обкладеність язика, на $8,9 \pm 0,5$ дні (в 1,5 рази) - мармуровість шкіри долоней. Таким чином, отримані дані свідчать, що використання запропонованого способу медичної реабілітації обумовлює позитивну динаміку клінічних показників у обстежених хворих основної групи, яка вірогідно ($P < 0,01$) вище, ніж у хворих групи співставлення. Отже, отримані дані свідчать про ефективність запропонованого способу медичної реабілітації та його перспективності для використання в клінічній практиці.

Таблиця 1

Вплив запропонованого та існуючого способів медичної реабілітації на клінічні показники у хворих на ХВГС ($M \pm m$)

Клінічні показники	Способи лікування		P
	Запропонований спосіб (n = 52)	Існуючий спосіб (n = 30)	
Тривалість збереження (днів)			
- загальної слабкості	$5,6 \pm 0,5$	$10,8 \pm 0,9$	$<0,01$
- нездужання	$6,2 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,8$	$<0,01$
- дратівливості	$6,0 \pm 0,25$	$12,5 \pm 0,9$	$<0,01$
- головного болю	$4,5 \pm 0,2$	$9,8 \pm 0,4$	$<0,01$
- зниження апетиту	$4,9 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,4$	$<0,01$
- порушень сну	$5,8 \pm 0,3$	$10,6 \pm 0,35$	$<0,01$
- тяжкості у правому підребер'ї	$8,2 \pm 0,25$	$16,6 \pm 0,4$	$<0,01$
- підвищеної втомлюваності	$6,8 \pm 0,2$	$15,3 \pm 0,4$	$<0,01$
- зниження працездатності	$7,0 \pm 0,25$	$18,8 \pm 0,4$	$<0,01$
- гепатомегалії	$12,2 \pm 0,3$	$24,4 \pm 0,5$	$<0,01$
- спленомегалії	$10,6 \pm 0,3$	$20,8 \pm 0,5$	$<0,01$
- чутливості печінки при пальпації	$6,9 \pm 0,25$	$14,1 \pm 0,4$	$<0,01$
- субіктеричності склер та під'язикової ділянки	$6,8 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,4$	$<0,01$
- обкладеності язика	$9,8 \pm 0,5$	$21,3 \pm 0,9$	$<0,01$
- мармуровості шкіри долоней	$16,6 \pm 1,2$	$25,5 \pm 2,6$	$<0,05$

Це підтверджується також результатами біохімічного обстеження хворих на ХВГВ, що були під наглядом. До початку лікування у хворих на ХВГВ відмічалася одно типова картина з боку біохімічних показників, яка характеризувалася підвищенням вмісту фракції прямого (пов'язаного) білірубину, а у частини хворих також помірно

гіпербілірубінемією. Активність АЛАТ та АсАТ була також помірно підвищена, рівно як показники тимолової проби, відмічалось невелике зниження коефіцієнту А/Г (альбуміні/глобуліни), як це наведено в таблиці 2.

Повторне біохімічне обстеження показало, що після завершення курсу медичної реабілітації, тоб-

то через 30 діб від її початку в основній групі хворих відмічається чітка позитивна динаміка з боку біохімічних показників, а саме нормалізація рівня загального та прямого (пов'язаного) білірубіну, активності амінотрансфераз сироватки (АлАТ і АсАТ), тимолової проби, екскреторних ферментів (ГГТП та ЛФ), а також коефіцієнту А/Г. Отже, отримані дані свідчать про чітко виражену позитивну динаміку біохімічних показників у групі хворих, які отримували медичну реабілітацію згідно до запропонованого способу. У групі співставлення також відмічена позитивна динаміка вивчених показників, однак суттєво менша ($P < 0.01$), тому більшість з вивчених показників залишалися впродовж підвищеними відносно норми та аналогічних показників в основній групі, або, навпаки, зменшеними (коефіцієнт А/Г).

Отже, отримані дані свідчать про позитивний вплив запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХВГС як в клінічному, так і в

біохімічному плані. Призначення курсу медичної реабілітації хворим на ХВГС відповідно до запропонованого способу сприяє нормалізації клінічного стану хворих та біохімічних показників, тобто обумовлює досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії.

Дані диспансерного обстеження дозволили встановити, що в основній групі із загальною кількістю 60 осіб стійка повноцінна клінічна ремісія захворювання тривалістю більше 2 років (термін спостереження) відбувалася у 56 (93,3±4,8%), у інших 4 осіб (6,7±1%) тривалість ремісії складала 1 рік. У групі співставлення із загальною кількістю 52 осіб у 22 (42,3±4,0%) тривалість ремісії була від 6 до 12 місяців, 20 (38,5±3,8%) - від 1 до 2 років, і лише у 10 осіб (19,2±2,1%) - більше 2 років. Отже, дані диспансерного нагляду дозволили встановити суттєві переваги запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХВГС відносно існуючого.

Таблиця 2

Вплив запропонованого та існуючого способів медичної реабілітації на динаміку біохімічних показників у хворих на ХВГС
($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Запропонований спосіб (n=52)	Існуючий спосіб (n=30)	P
Білірубін (мкмоль/л) - загальний	12,0-19,9	29,3±1,2 14,1±0,9	28,8±1,1 22,6±0,8	>0.1 <0.05
- прямий (пов'язаний)	2,5-4,2	19,6±0,8 3,3±0,2	18,8±0,9 10,6±0,3	>0.1 <0.01
АлАТ (ммоль/г*л)	0,3-68	1,68±0,05 0,55±0,02	1,72±0,06 1,32±0,03	>0.1 <0.01
АсАТ (ммоль/г*л)	0,2-0,54	1,36±0,03 0,39±0,02	1,34±0,04 1,11±0,02	>0.1 <0.01
Тимолова проба (од.)	0-5	6,9±0,1 4,1±0,2	7,0±0,12 6,6±0,3	>0.1 <0.05
ГГТП (нмоль/л)	600-2500	3020±28 2130±25	2985±25 2810±20	>0.05 <0.05
ЛФ, (ммоль/г*л)	0,5-1,3	3,12±0,2 1,05±0,03	3,08±0,25 2,11±0,05	>0.1 <0.01
А/Г	1,1-1,3	0,88±0,03 1,12±0,02	0,91±0,03 0,95±0,02	>0.1 <0.05

Примітка: у чисельнику - дані до початку лікування, у знаменнику - на 30-ту добу від початку лікування.

Це дає підставу вважати запропонований спосіб корисним та рекомендувати його для поширеного використання в умовах лікувально-профілактичних закладів. Умовний економічний ефект від використання запропонованого способу склав 386 грн на одного хворого. Отримані дані дозволяють рекомендувати запропонований

спосіб для втручання в практику роботи інфекційних відділень та лікарень.

Вище наведені дані можуть бути підкріплені наступними прикладами практичного використання запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХВГС.

Приклад 1

Хвора М, 50 років, вчителька, хворіє на ХВГС протягом останніх 5 років. Загострення гепатиту відбувається 1-2 рази на рік. При останньому загостренні проведено лікування в умовах інфекційного стаціонару, виписана з поліпшенням. Однак після виписки хвора продовжувала відчувати загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, тяжкість у правому підребер'ї, періодичний виникаючий головний біль. Хвора також скаржилася на зниження працездатності, порушення сну (труднощі із засипанням, неглибокий сон, страхітні сновидіння), підвищену втому. При огляді встановлено наявність субіктеричності склер та слизової оболонки під'язикової ділянки, збільшення розмірів печінки (+3-4см) та селезінки (+2см), чутливість печінки при пальпації, обкладеність язика густим білим нальотом, мармуровість шкіри долоней.

При біохімічному обстеженні встановлено помірне підвищення рівня загального білірубіну (28,3 мкмоль/л), у тому числі прямої (пов'язаної) фракції (18,9 мкмоль/л), активності амінотрансфераз сироватки - АлАТ (1,72 мкмоль/г*л) і АсАТ (1,29 мкмоль/г*л), екскреторних ферментів - ГГТП (3026 нмоль/л) та ЛФ (3,11 мкмоль/г*л), зниження коефіцієнту А/Г (0,87).

На підставі даних анамнезу, клінічних та біохімічних показників, а також виявлення за допомогою ІФА в крові хворої anti - HCV Ig (G+M), при відсутності маркерів гепатитів А та В, встановлено діагноз "Хронічний вірусний гепатит В, середньотяжкий перебіг, фаза нестійкої ремісії".

Хворий М був призначений курс медичної реабілітації згідно із запропонованим способом, а саме токоферолу ацетат, усередину у середньо терапевтичних дозах, та додатково ербісол внутрішньом'язово по 2 мл один раз на добу протягом 20 діб поспіль, антраль по 0,25 г 3 рази на добу усередину протягом 15 діб та кверцетин по 0,02 г 3 рази на добу усередину 20 діб поспіль.

Під впливом проведеного курсу медичної реабілітації загальний стан та самопочуття хворої швидко покращилися, симптоми хвороби зникли. Тривалість збереження загальної слабкості та нездужання складала 5 діб, дратівливості - 6 діб, головного болю та зниження апетиту - 4 дні, тяжкості у правому підребер'ї - 8 діб, підвищеної втоми - 6 діб, зниження працездатності - 7 діб. Під впливом курсу медичної реабілітації у хворої протягом першого тижня з початку медичної реабілітації нормалізувалися сон і апетит, зникли слабкість та нездужання, ліквідувалася субіктеричність склер та під'язикової ділянки, підвищилася працездатність. Розміри печінки зменшилися на 12-ту добу з початку проведення медичної реабілітації, селезінки - на 10-ту добу, вже на шосту добу зникла чутливість краю печінки при пальпації, на 9-ту - суттєво зменшилася обкладеність язика білим нальотом. На 15-16-ту добу від початку проведення курсу медичної реабілітації ліквідувалася мармуровість шкіри долоней. Отже, під впливом запропонованого курсу реабілітації, який проводився згідно із запропонованим способом, у хворої М ліквідувалися клінічні симптоми захворювання, була досягнута повноцінна клінічна ремісія ХВГС.

Це також підтверджується динамікою біохімічних показників. Під впливом запропонованого способу медичної реабілітації протягом 1 місяця у хворої М відмічена нормалізація рівня загального білірубіну (14,6 мкмоль/л), а також фракції прямого (пов'язаного) білірубіну (3,2 мкмоль/л), активності АлАТ (0,52 мкмоль/г*л) і АсАТ (0,32 мкмоль/г*л), показника тимолової проби (4,1 од.). Відмічено також зниження показників ГГТП (2120 нмоль/л) і ЛФ (1,02 мкмоль/г*л), підвищення коефіцієнту А/Г (1,11).

Диспансерний нагляд протягом 2 років дозволив встановити повноцінності та тривалості досягнутої клініко - біохімічної ремісії, відсутності загострень патологічного процесу в печінці весь термін диспансерного спостереження.

Приклад 2

Хворий С, 40 років, лікар - хірург за фахом, хворіє на ХВГС протягом 3 років, загострення патологічного процесу в печінці відмічається 1-2 рази на рік. 3 приводу чергового загострення ХВГС був обстежений та отримав лікування в умовах інфекційного стаціонару. Однак після виписки зі стаціонару відмічав наявність загальної слабкості, нездужання, головного болю, зменшення апетиту та працездатності, тяжкості в правому підребер'ї, підвищеної втоми. При огляді встановлено, що у хворого має місце субіктеричність склер, збільшення розмірів печінки (+3-4см) та селезінки (+2см), чутливість краю печінки при пальпації, обкладеність язика густим білим нальотом, мармуровість шкіри долоней.

При біохімічному обстеженні встановлено помірне підвищення рівня загального білірубіну (27,4 мкмоль/л), у тому числі прямої (пов'язаної) фракції (17,6 мкмоль/л), активності амінотрансфераз сироватки - АлАТ (1,69 мкмоль/г*л) і АсАТ (1,26 мкмоль/г*л), екскреторних ферментів - ГГТП (3022 нмоль/л) та ЛФ (3,02 мкмоль/г*л), зниження коефіцієнту А/Г (0,85).

На підставі даних анамнезу, клінічних та біохімічних показників, а також виявлення за допомогою ІФА в крові хворого anti - HCV Ig (G+M), при відсутності маркерів гепатитів А та В, встановлено діагноз "Хронічний вірусний гепатит В, середньо тяжкий перебіг, фаза нестійкої ремісії".

Хворому С був призначений курс медичної реабілітації згідно із запропонованим способом, а саме токоферолу ацетат, усередину у середньо терапевтичних дозах, та додатково ербісол внутрішньом'язово по 2 мл 2 рази на добу протягом 30 діб поспіль, антраль по 0,25 г 4 рази на добу усередину протягом 20 діб та кверцетин по 0,02 г 4 рази на добу усередину 20 діб поспіль.

Під впливом проведеного курсу медичної реабілітації загальний стан та самопочуття хворого суттєво покращилися, симптоми загально токсичного характеру та ті, які свідчили про наявність ураження печінки повністю зникли. Тривалість збереження загальної слабкості та нездужання складала 5 діб, дратівливості - 6 діб, головного болю та зниження апетиту - 4 дні, тяжкості у правому підребер'ї - 7 діб, підвищеної стомлюваності - 6 діб, зниження працездатності - 8 діб. Встановлено, що під впливом призначеного курсу медич-

ної реабілітації у хворого протягом першого тижня з початку медичної реабілітації нормалізувалися сон і апетит, зникли загальна слабкість та нездужання, ліквідувалася субіктеричність склер, підвищилася працездатність. Розміри печінки зменшилися на 12-ту добу з початку проведення медичної реабілітації, селезінки - на 11-ту добу, вже на шосту добу зникла чутливість краю печінки при пальпації, на десяту - суттєво зменшилася обкладеність язика білим нальотом. На 18-ту добу від початку проведення медичної реабілітації у хворого ліквідувалася мармуровість шкіри допоясних. Отже, встановлено, що під впливом запропонованого курсу медичної реабілітації, у хворого С практично ліквідувалися клінічні симптоми захворювання, була досягнута повноцінна клінічна ремісія ХВГС.

Це було також підтверджено динамікою біохімічних показників. Під впливом запропонованого способу медичної реабілітації на протязі 1

місяця у хворого С фактично нормалізувалися вивчені функціональні проби печінки, а саме, загальний рівень білірубину (13,9 мкмоль/л), концентрація прямого (пов'язаного) білірубину (3,6 мкмоль/л), активності амінотрансфераз сироватки - АлАТ (0,56 мкмоль/г*л) і АсАТ (0,41 мкмоль/г*л), показник тимолової проби (4,2 од.). Відмічено також зниження активності екскреторних ферментів ГГТП (2089 нмоль/л) і ЛФ (1,1 мкмоль/г*л), підвищення коефіцієнту А/Г (1,09).

Диспансерний нагляд протягом 2 років дозволив встановити тривалість та повноцінність досягнутої клініко-біохімічної ремісії, відсутність загострень патологічного процесу в печінці весь термін диспансерного спостереження.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХВГВ та можливість рекомендувати його для поширеного використання в умовах лікувально-профілактичних закладів.