



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **61960** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
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, ПОЄДНАНИЙ З ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКА

1

2

(21) u201014796

(22) 10.12.2010

(24) 10.08.2011

(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.

(72) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, КРУГЛОВА ОКСАНА ВІКТОРІВНА, ГАРНИК ТЕТЯНА ПЕТРІВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(73) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, КРУГЛОВА ОКСАНА ВІКТОРІВНА, ГАРНИК ТЕТЯНА ПЕТРІВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(57) 1. Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з дисбіозом кишечника, що включає введення метаболічно активних препаратів, який **відрізняється** тим, що як метаболічно активний препарат вводять комбінований препарат еукарбон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що еукарбон вводять усередину по 1-2 таблетки 3 рази на день протягом 2-3 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з поширеною захворюваністю в сучасних умовах на хронічну патологію гепатобіліарної системи, зокрема на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Відомо, що у значної частини хворих на НАСГ спостерігається наявність порушень мікробіологічного пейзажу, тобто дисбіоз кишечника (ДБК). Встановлено, що в патогенезі коморбідної патології у вигляді НАСГ, поєданого з ДБК, суттєву роль мають порушення з боку метаболічного гомеостазу, зокрема активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Це дозволяє вважати важливим при медичній реабілітації хворих на НАСГ, поєданому з ДБК забезпечувати корекцію порушень з боку біохімічних показників, які характеризують активність ПОЛ.

Існує спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК, що передбачає призначення хворим раціональної дієти, полівітамінів, гепатопротекторних препаратів та пробіотиків (Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Опанасик Н. Д. // Клиническая гастроэнтерология. - Киев: Здоров'я, 2000. - 448 с.).

Цей спосіб до теперішнього часу найбільш часто використовують при медичній реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК, однак клінічний досвід показує, що він може вважатися вже недостатньо ефективним в сучасних умовах, коли пацієнти нерідко піддають дії різноманітних зовнішніх екологічно небезпечних факторів. Тому цей спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК, потребує подальшого удосконалення.

Відомий також спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК шляхом введення фітозборів (Фалевский Н.М. Проблемы дисбиоза кишечника и его коррекции // Гастроэнтерология: Республ. межвед. сборник. - Вып. 33. Днепропетровск, 2003. - С.432-435). Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки у низки хворих при використанні цього способу відмічається недостатня ефективність гепатозахисного ефекту, особливо при наявності холестатичного компоненту.

Тому був розроблений спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК шляхом призначення метаболічно активного препарату глутаргін (Фролов В.М., Берсенева О.В. Оценка эффективности современных гепатопротекторов в лечении и медицинской реабилитации больных с хроническими невирусными заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 1 (70). - С. 73-79).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний як прототип. До недоліків прототипу відноситься те, що не у всіх хворих забезпечується нормалізація біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки та показників метаболічного гомеостазу.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК, прискоро-

(19) **UA** (11) **61960** (13) **U**

рення досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання, нормалізація функціонального стану печінки та мікрофлори кишечника та нормалізація показників метаболічного гомеостазу. Ця задача реалізується шляхом використання в якості метаболічно активного препарату еукарбону.

Еукарбон - це сучасний метаболічно активний препарат, який містить у своєму складі виключно природні мінеральні речовини й рослинні компоненти. Один з основних компонентів еукарбону - активоване вугілля (*Carbo activatus*), що адсорбує кишкові гази, бактеріальні токсини й інші продукти гнилісного розпаду вмісту кишечника, які спостерігаються у хворих з наявністю ДБК. Листя сени (*Foliae Sennae*) і екстракт ревеню (*Extr. Rhei*), що входять до складу препарату, стимулюють перистальтику й чинять й вітрогінну дію. До складу препарату також входять ефірні олії м'яти й фенхеля (*Aetheroleum Menthae*, *Aetheroleum Foeniculi*), які забезпечують його спазмолітичний та протизапальний ефекти. Сірка очищена, що входить до складу еукарбону, має антисептичні властивості. Важливо, що еукарбон характеризується наявністю чітко вираженої детоксикуючої активності, що робить його ефективним засобом у комплексному лікуванні й медичній реабілітації пацієнтів з хронічною патологією травної системи.

Наша пропозиція щодо введення в якості метаболічно активного препарату еукарбону базується на вперше встановленій авторами винаходу в експериментальних умовах закономірності, яка в подальшому була підтверджена в клінічних умовах, що при введенні еукарбону відмічається нормалізація показників метаболічного гомеостазу, а саме показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та нормалізації концентрації «середніх молекул» (СМ). У клінічному плані це обумовлює зниження ймовірності розвитку чергового загострення НАСГ у хворих та подальшого прогресування ДБК.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворим на НАСГ з супутнім ДБК призначають введення в якості метаболічно активного препарату еукарбон усередину по 1-2 таблетки 3 рази на день протягом 2-3 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

При проведенні розробки запропонованого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК, нами було обстежено 2 групи пацієнтів.

Основна група містила 60 осіб, у яких медична реабілітація була проведена за допомогою запропонованого способу; зіставлення - 56 осіб, у яких медична реабілітація проводилася відповідно до існуючого способу-прототипу. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю хворих, тривалістю та частотою загострень НАСГ ступенем ДБК.

До початку проведення лікування скарги у обстежених хворих обох груп були однотиповими та відповідали клінічному діагнозу НАСГ, поєднаний з ДБК. Дійсно, більшість обстежених скаржилися на тупий ниючий біль або тяжкість у правому підребер'ї, біль по ходу товстої кишки, здуття животу, 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 бактеріологічному обстеженні калу встановлено переважання лактозонегативних штамів кишкової палички, наявність у калі деяких патогенних або умовнопатогенних мікроорганізмів (золотистий плазмодіагностичний стафілокок, вульгарний протей та інші, переважно в кількості 10^5 - 10^6 /г фекалій).

До початку медичної реабілітації біохімічні зсуви у обстежених хворих обох груп були однотиповими. Вони характеризувалися помірним підвищенням рівня загального та прямого білірубіну, активності амінотрансфераз сироватки крові - АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби. Повторне біохімічне обстеження дозволило встановити, що в основній групі хворих, яка отримувала медичну реабілітацію згідно із заявленим способом відмічена чітко виражена позитивна динаміка біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки (таблиця 1).

Дійсно, в основній групі хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК протягом двох тижнів знизився рівень загального та прямого білірубіну, активність АлАТ та АсАТ суттєво зменшилася, зменшився показник тимолової проби майже до верхньої межі норми. У групі зіставлення, яка отримувала медичну реабілітацію згідно із способом-прототипу, позитивна динаміка біохімічних показників була менш вираженою. У цих хворих рівень загального та прямого білірубіну, активність АлАТ та АсАТ, показник тимолової проби був вище за норму (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та існуючого способів медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК на функціональні проби печінки ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Основна група (n=60)	Група зіставлення (n=56)	P
Білірубін (мкмоль/л) загальний	$39,5 \pm 0,6$	$40,3 \pm 0,8$	$>0,1$
	$20,1 \pm 0,4$	$30,7 \pm 0,5$	$<0,01$
	$25,7 \pm 0,5$	$25,9 \pm 0,6$	$>0,1$
	$4,3 \pm 0,05$	$20,1 \pm 0,3$	$<0,01$
АлАТ (ммоль/г-л)	$2,84 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,15$	$>0,1$
	$0,65 \pm 0,03$	$1,66 \pm 0,03$	$<0,01$
АсАТ (ммоль/г-л)	$3,25 \pm 0,3$	$3,17 \pm 0,2$	$>0,1$
	$0,74 \pm 0,02$	$2,05 \pm 0,04$	$<0,01$
Тимолова проба (од.)	$14,6 \pm 0,35$	$14,8 \pm 0,28$	$>0,1$
	$6,1 \pm 0,05$	$9,8 \pm 0,06$	$<0,01$

Примітки: в таблиці 1, 2 в чисельнику показники до початку лікування, в знаменнику-після його завершення; P обчислено між показниками основної групи та групи зіставлення.

Таким чином, використання запропонованого способу сприяло нормалізації біохімічних показників у обстежених хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК, у той час як серед хворих групи зіставлення, в якій використовувався існуючий спосіб-прототип, відмічено погіршення біохімічних показників, тобто так званих функціональних проб печінки, що вказує на наявність загострення запального процесу в печінковій паренхімі. При бактеріологічному обстеженні калу встановлено переважання біфідобактерій в кількості 10^9 - 10^{12} , що свідчить про досягнення еубіозу кишечника.

Отримані дані підтверджуються динамікою рівня СМ та показників ПОЛ. До початку медичної реабілітації в обох групах обстежених хворих зміни показників ПОЛ були однотиповими та характеризувалися підвищенням вмісту в сироватці крові як проміжних продуктів ПОЛ - дієнових кон'югат (ДК),

так і кінцевого продукту - малонового діальдегіду (МДА) (таблиця 2).

З таблиці 2 видно, що до початку медичної реабілітації в основній групі збільшення концентрації МДА в сироватці крові було в 3,2 рази, ДК - в 2,9 рази. У групі зіставлення підвищення концентрації МДА відмічено в 3,1 рази, ДК - в 2,8 рази. Після завершення курсу медичної реабілітації в основній групі хворих, яка лікувалася згідно із заявленим способом, відмічено зниження концентрації як МДА, так й ДК до верхньої межі норми. У той же час у групі зіставлення відмічено збереження цих показників на рівні, який вірогідно перевищував норму - МДА після завершення курсу медичної реабілітації в основній групі хворих була в 1,5 рази нижче, ніж у групі зіставлення, ДК - в 1,7 рази нижче ($P < 0,05$). Отже, проведені лабораторні дослідження свідчать про патогенетичну обґрунтованість заявленого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ з супутнім ДБК, оскільки при використанні цього способу відмічається нормалізація показників ПОЛ, що свідчить про реалізацію задачі дослідження.

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів медичної реабілітації на показники метаболічного гомеостазу в обстежених хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Способи лікування		P
		заявлений (n=60)	відомий (прототип) (n=56)	
МДА (мкмоль/л)	$3,2 \pm 0,2$	$10,2 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,25$	$>0,1$
		$3,6 \pm 0,25$	$5,4 \pm 0,2$	$<0,05$
ДК (мкмоль/л)	$9,6 \pm 0,4$	$27,6 \pm 0,35$	$26,8 \pm 0,4$	$>0,1$
		$10,4 \pm 0,2$	$17,2 \pm 0,3$	$<0,05$
СМ (г/л)	$0,52 \pm 0,02$	$3,02 \pm 0,06$	$3,05 \pm 0,05$	$>0,1$
		$0,59 \pm 0,03$	$1,29 \pm 0,04$	$<0,05$

Отже, отримані дані свідчать про ефективність запропонованого способу медичної реабілітації НАСГ, поєднаний з ДБК, з використанням еукарбо-

ну, що дозволяє рекомендувати його для поширеного використання в клінічній практиці.

Спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню нормалізації біохімічних показників, що в

клінічному плані сприяє одужанню хворих. Умовна ефективність використання заявленого способу складає біля 154 грн. на 1 хворого. Еукарбон є в достатньої кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною. Введення еукарбону добре переноситься хворими, ускладнень та несприятливих побічних ефектів, у тому числі алергійних, від введення цих препаратів не відмічено. Вони не мають протипоказів для введення; вводяться перорально, що дає можливість використовувати заявлений спосіб лікування як в стаціонарних умовах, так і в амбулаторно-поліклінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади щодо використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора Р., 35 років, вчителька, страждає на НАСГ, поєднаний з ДБК протягом останніх 6 років, загострення патологічного процесу в печінці відмічається 2-3 рази на рік. Два роки тому встановлено наявність хронічного коліту, при бактеріологічному обстеженні калу встановлено наявність ДБК. Неодноразово лікувалася в стаціонарі та амбулаторно. Останнє загострення НАСГ - два тижні тому, пройшла курс лікування в умовах денного гастроентерологічного стаціонару. На момент завершення лікування залишилися скарги на тяжкість в правому підребер'ї, загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності, сухість у роті, почастішення випорожнень до 2 раз на день, кал оформлений, коричневого кольору, помірно розрізаний. При огляді загальний стан задовільний, з боку легень та серця без вираженої патології. Пульс 80 за хвилину, ритмічний, задовільних якостей. Артеріальний тиск 130/85 мм рт. ст. Склері субіктеричні, шкіра нормального кольору. Живіт чутливий при пальпації у правому підребер'ї та по ходу нисхідного 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 встановлено наявність збільшення розмірів печінки, нерівномірність ехогенності паренхіми, стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки, тобто зміни, які були характерні для стеатогепатиту.

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлено наявність збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, розмитий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки. Дані біохімічного обстеження: загальний білірубін - 18,6 мкмоль/л, прямий білірубін - 10,8 мкмоль/л, АлАТ - 0,92 ммоль/год*л, АсАТ - 0,66 ммоль/год*л, тимолова проба - 12 од. Показники ПОЛ: МДА - 5,89 ммоль/л, ДК - 12,8 ммоль/л. Вміст СМ в крові - 3,48 г/л. Бактеріологічне обстеження калу: зниження рівня біфідобактерій до 10^5 - 10^7 , лактобактерій з низькою ферментативною активністю - до 10^5 - 10^6 , підвищення вмісту умовно патогенних мікроорганізмів, а саме протеїв - до 10^5 , ентеробактерій (цитробактер, ентеробактер, клебсієла) - до 10^5 , Staph. aureus - до 10^5 , наявність підвищеного рівня кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями до 10^5 - 10^6 ,

та дріжджоподібних грибів роду Candida. Висновок: дисбіоз кишечника II ст.

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

Призначено курс медичної реабілітації відповідно до заявленого способу, а саме введення в якості метаболічно активного препарату еукарбону усередину по 1 таблетці 3 рази на день протягом 2 тижнів поспіль.

При динамічному спостереженні було встановлено, що використання заявленого способу медичної реабілітації позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворій Р. Дійсно, через два тижні після початку медичної реабілітації загальний стан хворій задовільний, тяжкість у правому підребер'ї зникла. Повторне біохімічне обстеження дало такі результати: загальний білірубін - 18,6 мкмоль/л, прямий білірубін - 3,9 мкмоль/л, АлАТ - 0,66 ммоль/год*л, АсАТ - 0,49 ммоль/год*л, тимолова проба - 4 од. Отже, біохімічні показники у хворій Р. покращилися відносно вихідного рівня. Додаткове лабораторне обстеження дозволило відмітити нормалізацію показників ПОЛ, а саме зниження концентрації МДА в крові до 3,52 ммоль/л, ДК - до 6,29 ммоль/л, а також вмісту СМ в крові до 0,66 г/л. При бактеріологічному обстеженні калу золотистого стафілококу не виявлено, переважають лактозопозитивні кишкові палички. За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після виписки з стаціонару загострень НАСГ, поєднаний з ДБК не було, самопочуття та загальний стан здоров'я хворій Р. зберігалися задовільними.

Приклад 2

Хворий Б., 42 років, бухгалтер, страждає на НАСГ протягом останніх 8 років, загострення запального процесу бувають 3-4 рази на рік. Чотири роки тому встановлено наявність хронічного коліту, ДБК. Неодноразово лікувався амбулаторно та стаціонарно, однак тривалого ефекту після проведеної терапії не відмічалось. Останнє загострення - три тижні тому, пройшов курс лікування в умовах денного гастроентерологічного стаціонару. На момент завершення лікування скаржиться на помірну загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, тяжкість та періодично виникаючий біль у правому підребер'ї, гіркоту у роті, чергування розрізеного стільця та закрепи.

При огляді: загальний стан задовільний. Шкіра та склері нормального кольору. З боку легень та серця без патології. Живіт м'який, чутливий в правому підребер'ї та по ходу нисхідного 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 встановлено наявність збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, розмитий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки.

При біохімічному обстеженні встановлено такі результати: загальний білірубін - 20,9 мкмоль/л, прямий білірубін - 10,2 мкмоль/л, АлАТ -

1,26ммоль/год*л, АсАТ - 1,12 ммоль/год*л, тимолова проба - 16 од. Показники ПОЛ: МДА - 5,92ммоль/л, ДК - 12,6 ммоль/л. Вміст СМ в крові - 3,56 г/л. Бактеріологічне обстеження калу: зниження рівня біфідобактерій до 10^4 - 10^6 , лактобактерій з низькою ферментативною активністю - до 10^5 - 10^6 , умовнопатогених грамнегативних паличок: протеїв - до 10^8 ; ентеробактерій (цитробактер, ентеробактер, клебсієла) - 10^6 , кишкових паличок зі зміненими ферментативними властивостями - 10^6 - 10^7 , кількість *Staph. aureus* - 10^5 - 10^6 , дріжджеподібні гриби роду *Candida* - 10^5 - 10^6 . Висновок: дисбіоз кишечника III ст.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження встановлений діагноз: Неалкогольний стеатогепатит. Дисбіоз кишечника III ст.

Призначено курс медичної реабілітації відповідно до заявленого способу, а саме введення в якості метаболічно активного препарату еукарбон усередину по 2 таблетки 3 рази на день протягом 3 тижнів поспіль.

При подальшому спостереженні було встановлено, що використання заявленого способу медичної реабілітації позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворого Б. Дійсно, через 3 тижні після початку медичної реабілітації загаль-

ний стан хворого Б. був задовільний, скарги на стан здоров'я - відсутні. При огляді печінка виступає на 0,5 см з-під краю реберної дуги, помірно щільна, безболісна. Білірубін загальний - 16,2мкмоль/л, прямий білірубін - 3,4 мкмоль/л, АлАТ - 0,64 ммоль/год*л, АсАТ - 0,42 ммоль/год*л, тимолова проба - 5 од. Проведення додаткового лабораторного обстеження дозволило встановити нормалізацію показників ПОЛ, а саме зниження концентрації МДА в крові до 3,48 ммоль/л, ДК - до 6,32 ммоль/л, а також вмісту СМ в крові до 0,9 г/л. При бактеріологічному обстеженні калу золотистого стафілокока не виявлено, переважали лактозопозитивні кишкові палички. За даними диспансерного обстеження протягом трьох місяців після виписки загострень НАСГ на тлі ДБК не було, самопочуття та стан здоров'я хворого Б. зберігалися задовільними.

Таким чином, отримані дані свідчать про достатню ефективність заявленого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ з супутнім ДБК 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.