



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **31526** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 36/00
A61K 45/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ В ПЕЧІНЦІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

1

(21) u200714302
(22) 19.12.2007
(24) 10.04.2008
(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 2008 рік
(72) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA,
ТЕРЬОШИН ВАДИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, АН-
ДРОСОВ ЄВГЕНІЙ ДМИТРОВИЧ, UA
(73) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA,
ТЕРЬОШИН ВАДИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, АН-
ДРОСОВ ЄВГЕНІЙ ДМИТРОВИЧ, UA
(57) 1. Спосіб профілактики прогресування пато-
логічного процесу в печінці хворих на неалкогольний
стеатогепатит, що включає введення гепатозахис-

2

них препаратів та антиоксидантів, який **відрізня-
ється** тим, що як гепатозахисний препарат вво-
дять глутаргін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що
глутаргін вводять внутрішньовенно у вигляді 4%
розчину по 20-30мл 2 рази на день протягом 5-7
днів поспіль і потім продовжують введення
глутаргину усередину у вигляді пігулок.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що
усередину глутаргін вводять по 2 пігулки (0,5г) 3-4
рази на добу протягом 3-4 тижнів поспіль, у зале-
жності від досягнутого ефекту.

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

Актуальність предмету корисної моделі
пов'язана з поширеною захворюваністю на
хронічну патологію печінки як в Україні, так і в
інших країнах СНД, особливо за останні 10-15
років. При цьому поряд з хворобами вірусного
генезу (хронічні вірусні гепатити В і С), а також
алкогольними ураженнями печінки, у теперішній
час усе більшу увагу привертає патологія печінки
невірусного й неалкогольного генезу, і понад
усього неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).
Відомо, що в сучасних умовах НАСГ - це друге за
частотою зустрічання хронічне дифузне ураження
печінки після хронічних гепатитів вірусного генезу.
При цьому доведено, що найбільш важливими в
патогенетичному плані при розвитку НАСГ є саме
пошкодження клітин печінки, які індукуються
внаслідок окислювального стресу. Незважаючи на
прогрес у вивченні механізмів розвитку НАСГ,
залишається недостатньо ефективною
профілактика прогресування при цій хворобі
патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ, що
передбачає призначення раціональної дієти, полі-
вітамінів, гепатопротекторів рослинного похо-
дження, зокрема сілібору або карсілу, виходячи з
їхнього позитивного впливу на стан печінки [По-

дымова С.Д. Болезни печени. Руководство для
врачей. - 3-е изд. - М.: Медицина, 1998. - 704с].

Однак клінічний досвід показує, що цей спосіб
недостатньо ефективний та не дає можливості
майже в половини хворих з НАСГ запобігати подальшому
прогресуванню патологічного процесу в
печінці.

Тому був запропонований спосіб профілактики
прогресування патологічного процесу в печінці
хворих на НАСГ шляхом введення їм антиоксидан-
тів - аскорбінової кислоти й вітаміну Е (токофе-
ролу ацетату) у середньотерапевтичних дозах
[Опанасюк Н.Д. Неалкогольный стеатогепатит:
современные представления, подходы к лечению
// Ліки України. - 2004. - №4. - С.27-31].

При використанні цього способу відмічено по-
кращання показників ліпопероксидації й зменшен-
ня термінів подальшого прогресування патологіч-
ного процесу в печінці, однак все ж таки в 15-20%
випадків патологічний процес у паренхімі печінки
хворих з НАСГ прогресує, що сприяє формуванню
фіброзу або навіть цирозу цього органа.

Тому було запропоновано проведення комбі-
нованого лікування хворих на НАСГ, спрямованого
на попередження подальшого прогресування па-
тологічного процесу в печінці, з використанням
поряд з антиоксидантами (вітамінами С й Е) також
гепатопротекторних препаратів, зокрема есенція-

(13) **U**(11) **31526**(19) **UA**

ле Н [Харченко Н.В., Коруля І.А. Ефективність препарату есенціале Н при неалкогольному стеатогепатиті // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №5. - С.46-49].

Це найбільш ефективний з існуючих способів профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ, і тому він обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що есенціале Н неефективне при наявності у хворих синдрому внутрішньопечінкового холестази, у той час як у 20-30% хворих з НАСГ цей синдром має місце. Тому було потрібне подальше удосконалення даного способу.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ, а саме прискорення досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання й нормалізації біохімічних та імунологічних показників.

Вказана задача досягається шляхом введення хворим з НАСГ в якості гепатозахисного препарату глутаргіну.

Глутаргін - це за хімічною структурою дипептид, що складається з двох амінокислот: аргініну й глутамінової кислоти (L-глутаматуL-аргінін). Препарат активно включається до регуляції метаболічних процесів у печінці, здійснює детоксикуючий ефект шляхом зв'язування аміака, а також знижує активність пероксидації ліпідів біомембран, виявляє антиліпоксичну дію, покращує процеси енергозабезпечення гепатоцитів, володіє антиоксидантним, гепатозахисним і детоксикуючим ефектами, нормалізує білковий, вуглеводний та ліпідний обмін. Важливою рисою фармакологічної дії глутаргіну є те, що він досить ефективний при наявності синдрому внутрішньопечінкового холестази.

Пропозиція щодо використання глутаргіну в якості препарату з гепатозахисною й детоксикуючою активністю, який покращує метаболічні процеси, саме у хворих на НАСГ, базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експерименті й потім підтвердженій в клініці закономірності, що глутаргін виявляє чітко виражений позитивний ефект при ураженнях печінки невірусного й неалкогольного генезу, у тому числі й при наявності холестатичного синдрому, який часто зустрічається в цих пацієнтів, що важливо для клінічної практики. Зокрема, глутаргін нормалізує загальний стан хворих та їх самопочуття, виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект, сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, досягненню стійкої й тривалої ремісії НАСГ, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень цього захворювання й, таким чином, обумовлює досягнення задачі корисної моделі. Крім того, введення глутаргіну не має протипоказань, не спричиняє будь-яких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, і тому може при необхідності призначатися повторними курсами, у залежності від досягнутого ефекту. Раніше з метою профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ комбінація вказаних препаратів не використовувалася.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином.

Хворим з наявністю НАСГ для профілактики прогресування патологічного процесу в печінці вводять антиоксиданти (аскорбінову кислоту й токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах і додатково - гепатозахисний препарат глутаргін внутрішньовенно у вигляді 4% розчину по 20-30мл 2 рази на день протягом 5-7 діб поспіль. Після покращання функціонального стану печінки й зниження проявів "метаболічного" токсикозу продовжують введення глутаргіну усередину по 2 пігулки (0,5г) 3-4 рази на добу протягом 3-4 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту. Лабораторними критеріями ефективності призначення глутаргіну є зниження рівня загального й прямого білірубину, показника тимолової проби, активності амінотрансфераз (АлАТ й АсАТ), нормалізація кількості CO_3^+ -клітин (Т-лімфоцитів), $\text{CD}4^+$ -лімфоцитів (Т-хелперів) й імунорегуляторного індексу Th/Ts (коефіцієнт $\text{CD}4/\text{CD}8$), зниження рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), зокрема, найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S), що свідчить про відновлення біохімічного й імунологічного гомеостазу. Саме сполучене введення антиоксидантів і глутаргіну сприяє патогенетично позитивним зсувам вищезгаданих лабораторних показників, а в клінічному аспекті проблеми - досягненню стійкої й тривалої ремісії НАСГ, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень захворювання й прогресування патологічного процесу в печінці в цілому.

Вищевказані дози й курси введення глутаргіну були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій кратності введення глутаргіну в хворих з НАСГ забезпечується максимальне зниження зниження рівня загального й прямого білірубину, показника тимолової проби, активності АлАТ й АсАТ, нормалізація кількості $\text{CB}3^+$ -клітин, $\text{CD}4^+$ -лімфоцитів та імунорегуляторного індексу Th/Ts, зниження рівня ЦІК, зокрема найбільш патогенних середньомолекулярних імунних комплексів. Отже новими є як сама комбінація препаратів (антиоксидантів та глутаргіна), яка нами вперше використовується для профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ, так і схема застосування глутаргіну при даній патології.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з НАСГ: основна (74 особи), якій проводили профілактику прогресування патологічного процесу в печінці згідно заявленого способу, і група зіставлення (67 осіб), якій проводили профілактику відповідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, стадією НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці. Введення глутаргіну починалося, як правило, безпосередньо в період чергового загострення НАСГ і проводилося переважно в амбулаторних умовах або в денному гастроентерологічному стаціонарі.

Обстеження хворих проводили в динаміці, воно включало загальноклінічні та загальнолабораторні методи, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, біохімічні методи, які характеризували функціональні проби печінки (білірубін, активність сироваткових амінотрансфераз - АлАТ

й АсАТ, показник тимолової проби), а також вивчення загальної концентрації ЦІК у крові й вмісту їх найбільш токсигенної середньомолекулярної фракції (11S-19S).

До початку проведення профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ, в обох групах, які були під наглядом, - основній, що потім отримувала профілактику прогресування патологічного процесу в печінці відповідно з заявленим способом, і зіставлення, в якій терапія здійснювалася стосовно до відомого способу-прототипу, була однотипова клінічна симптоматика, що характеризувалася наявністю помірної тяжкості в правому підребер'ї, болю або тяжкості в епігастрії, гіркоти в роті, відрижки, закріпів, чи їхнього чергування з проносами, метеоризму, загальної слабкості, нездужання, дратівливості, дифузного головного болю, зниження апетиту, порушень сну, свербіжів шкіри, нудоти, чутливості печінки при пальпації, гепатомегалії, субіктеричності склер

і шкіри, значної обкладеності язика білим нальотом потемнінням сечі, в окремих випадках - помірно вираженої жовтяниці (таблиця 1).

З таблиці 1 видно, що в основній групі хворих із загостренням НАСГ, яка отримувала профілактику прогресування патологічного процесу в печінці у відповідності до запропонованого способу, відмічалася суттєве скорочення тривалості збереження клінічних проявів захворювання - загальної слабкості (у середньому на $1,9 \pm 0,2$ дня), нездужання (на $5,3 \pm 0,2$ дня), дратівливості (на $4,8 \pm 0,3$ дня), головного болю (на $5,4 \pm 0,3$ дня), зниження апетиту (на $4,0 \pm 0,2$ дня), порушень сну (на $5,2 \pm 0,3$ дня), тяжкості в правому підребер'ї (на $7,0 \pm 0,2$ дня), свербіжів шкіри (на $7,1 \pm 0,3$ дня), нудоти (на $4,7 \pm 0,2$ дня), чутливості печінки при пальпації (на $6,2 \pm 0,3$ дня), гепатомегалії (на $11,5 \pm 0,8$ дня), субіктеричності склер і шкіри (на $6,6 \pm 0,4$ дня), значної обкладеності язика нальотом (на $9,1 \pm 0,6$ дня), потемніння сечі (на $5,7 \pm 0,2$ дня).

Таблиця 1

Вплив заявленого й відомого способів профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ на клінічні показники (M±m)

Клінічні ознаки	Основна група (n=74)	Група зіставлення (n=67)	P
Тривалість збереження (дів):			
загальної слабкості	$4,9 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,3$	<0,05
Нездужання	$5,6 \pm 0,3$	$10,9 \pm 0,5$	<0,01
Дратівливості	$4,8 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,3$	<0,05
головного болю	$3,5 \pm 0,2$	$8,9 \pm 0,4$	<0,01
зниження апетиту	$4,1 \pm 0,4$	$8,7 \pm 0,4$	<0,05
порушень сну	$5,2 \pm 0,2$	$10,4 \pm 0,5$	<0,01
тяжкості в правому підребер'ї	$7,0 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,8$	<0,01
свербіжів шкіри	$9,4 \pm 0,7$	$16,5 \pm 0,9$	<0,05
Нудоти	$3,7 \pm 0,4$	$8,4 \pm 0,6$	<0,01
чутливості печінки при пальпації	$8,9 \pm 0,8$	$15,1 \pm 0,7$	<0,01
Гепатомегалії	$10,3 \pm 0,8$	$21,8 \pm 0,9$	<0,05
субіктеричності склер і шкіри	$8,1 \pm 0,4$	$14,7 \pm 0,5$	<0,01
обкладеності язика нальотом	$9,2 \pm 0,3$	$18,3 \pm 0,8$	<0,01
потемніння сечі	$6,5 \pm 0,2$	$12,2 \pm 0,3$	<0,05

Отже, під впливом заявленого способу прискорювалося досягнення клінічної ремісії НАСГ. У середньому повноцінна клінічна ремісія захворювання досягалася в основній групі на $9,2 \pm 0,4$ добу від початку введення комбінації антиоксидантів і глутаргіну.

У той же час у пацієнтів групи зіставлення (в якій профілактика проводилася згідно до відомого способу-прототипу) значно частіше зберігалися скарги, що були наслідком помірного загострення або неповної клінічної ремісії НАСГ, а тому остання в цій групі досягалася лише на $18,3 \pm 0,6$ добу, тобто в 2,0 рази пізніше, ніж в основній групі. Отже, заявлений спосіб профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ сприяє ліквідації симптоматики загострення хвороби та прискоренню досягнення в них клінічної ремісії.

Відмічено також позитивний вплив заявленого способу профілактики на біохімічні показники хворих із загостренням НАСГ.

До початку лікування біохімічні зсуви в обстежених хворих обох груп були однотиповими. Вони характеризувалися помірним підвищенням рівня загального й прямого білірубину, активності амінотрансфераз сироватки крові - АлАТ й АсАТ, показника тимолової проби. Повторне біохімічне обстеження після завершення курсу профілактичного лікування, спрямованого на профілактику подальшого прогресування в печінці дозволило встановити, що в основній групі хворих, яка отримувала лікування згідно із заявленим способом за допомогою комбінації антиоксидантів і глутаргіну, відмічена чітко виражена позитивна динаміка біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки (таблиця 2).

Дійсно, в основній групі хворих із загостренням НАСГ знизився до норми рівень загального й прямого білірубину, активність АлАТ й АсАТ нормалізувалися, зменшився показник тимолової проби також до меж норми. У групі зіставлення, яка отримувала профілактику згідно відомого способу-

прототипу, позитивна динаміка біохімічних показників була менш вираженою. У цих хворих рівень загального й прямого білірубину, активність АлАТ й

АсАТ, показник тимолової проби були вище за норму ($P < 0,01$).

Таблиця 2

Вплив заявленого й відомого способів профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ на біохімічні показники ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Основна група (n=74)	Група зіставлення (n=67)	P
Білірубін (мкмоль/л) загальний	8,5-20,5	$40,3 \pm 0,5^{***}$	$39,7 \pm 0,7^{***}$	$>0,05$
		$19,8 \pm 0,3$	$28,9 \pm 0,4^{**}$	$<0,01$
прямий	2,2-4,5	$26,0 \pm 0,4^{***}$	$25,5 \pm 0,5^{***}$	$>0,05$
		$4,5 \pm 0,3$	$19,8 \pm 0,4^{**}$	$<0,01$
АлАТ (ммоль/г-л)	0,1-0,68	$278 \pm 0,23^{***}$	$286 \pm 0,19^{***}$	$>0,05$
		$0,64 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,05^{**}$	$<0,01$
АсАТ (ммоль/г-л)	0,1-0,54	$3,14 \pm 0,25^{***}$	$3,22 \pm 0,31^{***}$	$>0,05$
		$0,52 \pm 0,06$	$1,43 \pm 0,07^{**}$	$<0,01$
Тимолова проба (од.)	0-5	$14,8 \pm 0,27^{***}$	$14,7 \pm 0,3^{***}$	$>0,05$
		$4,9 \pm 0,06$	$8,5 \pm 0,08^{**}$	$<0,01$

Примітки: у таблицях 2 й 3 в чисельнику показники до початку лікування, у знаменнику - після його завершення; P обчислено між показниками основної групи й групи зіставлення; вірогідність розбіжностей з показниками норми: * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$; стовпчик P - вірогідність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ, що обумовлювало прискоренням досягнення клініко-біохімічної ремісії стеатогепатиту. Крім того, встановлено також, що використання заявленого способу сприяє суттєвому покращанню імунологічних показників в обстежених хворих.

До початку лікування в обох групах хворих із загостренням НАСГ були однотипові зміни з боку імунологічних показників (таблиця 3), які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів ($CD4^+$) й імуnoreгуляторного індексу $CD4/CD8$, підвищенням рівня ЦІК, переважно за рахунок найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (11S-19S).

Таблиця 3

Вплив заявленого й відомого способів профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ на імунологічні показники ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Основна група (n=74)	Група зіставлення (n=67)	P
$CD3^+$, %	69,2 \pm 2,2	$52,4 \pm 1,4^{**}$	$51,7 \pm 1,8^{**}$	$>0,05$
		$69,5 \pm 1,2$	$56,3 \pm 1,0^*$	$<0,05$
$CD4^+$, %	45,5 \pm 1,5	$36,1 \pm 1,3^{**}$	$35,8 \pm 1,2^{**}$	$>0,05$
		$46,6 \pm 1,5$	$40,2 \pm 1,4$	$<0,05$
$CD8^+$, %	21,8 \pm 1,1	$21,3 \pm 1,0$	$22,4 \pm 1,1$	$>0,05$
		$22,9 \pm 0,8$	$22,8 \pm 0,9$	$>0,05$
$CD4/CD8$	2,09 \pm 0,02	$1,69 \pm 0,06^{**}$	$1,60 \pm 0,04^{**}$	$>0,05$
		$2,03 \pm 0,07$	$1,76 \pm 0,05^*$	$<0,01$
ЦІК, г/л	1,88 \pm 0,02	$3,31 \pm 0,13^{***}$	$3,24 \pm 0,14^{***}$	$>0,05$
		$2,07 \pm 0,08$	$2,45 \pm 0,08^*$	$<0,05$
(11S-19S), г/л	0,68 \pm 0,02	$1,44 \pm 0,09^{***}$	$1,49 \pm 0,08^{***}$	$>0,05$
		$1,75 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,09^*$	$<0,01$

Повторне обстеження хворих, які були під наглядом, дозволило встановити, що в основній групі, яка отримувала профілактику згідно із заявленим способом, тобто отримувала антиоксиданти й глутаргін, відмічена чітка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників.

Дійсно, після завершення курсу профілактичного лікування в основній групі хворих із загостренням НАСГ відмічена нормалізація кількості CD3⁺-клітин (Т-лімфоцитів), CD4⁺-лімфоцитів (Т-хелперів) й імунорегуляторного індексу Th/Ts (коефіцієнт CD4/CD8), зниження рівня ЦІК і, зокрема, найбільш патогенних середньомолекулярних імунних комплексів (фракція 11S-19S). Отже, в основній групі хворих поряд з нормалізацією клініко-біохімічних показників встановлена також чітка позитивна динаміка з боку імунологічних тестів.

У групі зіставлення позитивна динаміка вивчених тестів була значно меншою, тому при використанні відомого способу-прототипу для профілактики подальшого прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ відмічалось збереження суттєвих зсувів імунологічних показників, тобто наявність вторинного імунодефіциту.

Отже, заявлений спосіб профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, оскільки він обумовлює прискорення досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії й нормалізацію імунологічних показників. Диспансерне обстеження дозволило встановити, що середня тривалість досягнутої ремісії НАСГ в основній групі складає $7,4 \pm 0,4$ місяця, тоді як у групі зіставлення - тільки $4,9 \pm 0,2$ місяця, тобто в 1,5 разів менше ($P < 0,01$). Це дозволяє вважати доцільним використання заявленого способу профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ в умовах терапевтичних і гастроентерологічних відділень, а також в амбулаторно-поліклінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хворий Г., 40 років, водій самоскиду, знаходиться на диспансерному нагляді протягом останніх 5 років з діагнозом неалкогольного стеатогепатиту. Загострення патологічного процесу з боку печінки відмічаються 2-3 рази на рік, останнє почалося 5 днів тому. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, головний біль, тяжкість в епігастрії й правому підребер'ї, відсутність апетиту, нудоту, дратівливість, неспокійний сон, свербіж шкіри тулубу й кінцівок, потемніння сечі. При огляді: загальний стан хворого середньотяжкий, склери помірно іктеричні, шкіра субіктерична. Пальпація живота чутлива в епігастрії й правому підребер'ї, печінка виступає на 1-2 см з-під краю реберної дуги, її край чутливий при пальпації. Язик значно обкладений брудним білуватим нальотом. Сеча при огляді темно-жовта. Аналіз крові загальний: Ер.- $4,0 \times 10^{12}/л$, Нб $130 г/л$, Л.- $6,4 \times 10^9/л$, е - 3, п - 4, с - 66, л - 24, м - 3; ШОЕ $15 мм/год$. Ан. сечі -

наявність білірубину й уробіліну. Ан. крові біохімічний: білірубін загальний - $39,8 мкмоль/л$, прямий - $25,9 мкмоль/л$, АлАТ - $2,77 ммоль/год.л$, АсАТ - $2,12 ммоль/год.л$, тимолова проба - 13,7 од. Дані сонографічного дослідження: печінка збільшена, ехогенність її нерівномірна, із дрібними ділянками підвищеної ехогенної щільності. Клінічний діагноз: неалкогольний стеатогепатит у фазі загострення, середньотяжкий перебіг.

Хворому призначено профілактичне лікування згідно із заявленим способом - глутаргін по 20 мл 4% розчину внутрішньовенно двічі на добу протягом 5 днів постіль, а потім усередину по 0,5 г (2 пігулки) 3 рази на добу протягом 3 тижнів постіль та антиоксиданти (вітаміни С і Е) у середньотерапевтичних дозах усередину.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого, а також його самопочуття покращилися вже на 3 добу від початку лікування. Нудота зникла на 4-ту добу, головний біль - на 5-ту; також на п'яту добу від початку лікування зникли загальна слабкість, нездужання, дратівливість, нормалізувався сон. Тяжкість в епігастрії зникла на шосту добу лікування, а в правому підребер'ї - на сьому добу. Жовтяничність склер і субіктеричність шкіри зберігалися 8 діб, значне обкладення язика брудним білим нальотом - 9 діб, потемніння сечі - 6 діб, свербіж шкіри - 7 діб. Гепатомегалія відмічалась протягом 10 діб від початку лікування, чутливість печінки при пальпації - 9 діб. Самопочуття хворого та його загальний стан повністю нормалізувалися протягом двох тижнів. При повторному вивченні біохімічних показників на 14 добу від початку лікування отримані такі результати: білірубін загальний - $19,8 мкмоль/л$, прямий - $5,0 мкмоль/л$, АлАТ - $0,66 ммоль/год.л$, АсАТ - $0,41 ммоль/год.л$, тимолова проба - 5,7 од. Таким чином до 14-тої доби від початку профілактики була досягнута клініко-біохімічна ремісія стеатогепатиту.

Проведення імунологічного обстеження дозволило встановити, що до початку профілактики імунограма характеризувалась наявністю Т-лімфопенії (50%), зниженням кількості Т-хелперів (33%) та імунорегуляторного індексу Th/Ts (1,65), підвищенням рівня ЦІК ($3,19 г/л$) і фракції середньомолекулярних імунних комплексів ($1,43 г/л$). Після проведення хворому Г. Профілактичного лікування згідно із заявленим способом, повторне імунологічне обстеження дозволило встановити підвищення кількості Т-лімфоцитів до 69% і субпопуляції Т-хелперів до 45%, коефіцієнту Th/Ts до 2,01, зниження рівня ЦІК до $1,93 г/л$ і середньомолекулярної фракції імунних комплексів до $0,75 г/л$. Таким чином, відмічена нормалізація імунологічних показників у хворого Г. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість досягнутої клініко-біохімічної ремісії НАСГ протягом усього часу диспансеризації. Загальний стан хворого в цей період був задовільний, загострення патологічного процесу не відмічалось.

Приклад 2

Хвора О., 45 років, знаходиться під диспансерним наглядом протягом останніх 6 років з діагнозом неалкогольного стеатогепатиту. Загострення

гепатиту відмічаються 2-3 рази на рік. Останнє загострення виникло 3 доби тому. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, головний біль, запаморочення, відсутність апетиту, нудоту, тяжкість в епігастрії й правому підребер'ї, порушення сну, гіркоту в роті, дратівливість, свербіж шкіри тулубу й кінцівок, потемніння сечі. При огляді: загальний стан хворої середньотяжкий, склери помірно іктеричні, шкіра субіктерична. Пульс 88 уд/хв., ритмічний, задовільних якостей. АТ 140/75 мм рт. ст. У легенях жорстке дихання, хрипів немає. Серце - тони ритмічні, помірно приглушені. Пальпація живота чутлива в епігастрії й правому підребер'ї. Печінка виступає на 2-3 см з-під краю реберної дуги, її край чутливий при пальпації. Язик густо обкладений брудним білим нальотом. Сеча при огляді темно-жовта. Аналіз крові загальний: Ер.- $4,04 \times 10^{12}/л$, Нб 120 г/л, Л.- $6,1 \times 10^9/л$, е - 1, п - 6, с - 68, л - 23, м - 2; ШОЕ 18 мм/год. Ан. сечі - виявлена наявність білірубину й уробіліну. Ан. крові біохімічний: білірубін загальний - 38,8 мкмоль/л, прямий - 26,1 мкмоль/л, АлАТ - 2,81 мммоль/год.л, АсАТ - 2,15 мммоль/год.л, тимолова проба - 14,3 од. Дані сонографічного дослідження: відмічається збільшення печінки й нерівномірність її ехоцильності. Клінічний діагноз: неалкогольний стеатогепатит у фазі загострення, середньотяжкий перебіг. Хворій призначено лікування згідно із заявленим способом - антиоксиданти (вітаміни С та Е) у середньотерапевтичних дозах і глутаргін по 30 мл 4% розчину внутрішньовенно двічі на добу протягом 7 днів поспіль, а потім усередину по 0,5 г (2 пігулки) 4 рази на добу протягом 4 тижнів поспіль.

Обстеження в динаміці дозволило встановити, що під впливом заявленого способу профілактики прогресування патологічного процесу у печінці вже на 4-ту добу відмічалось суттєве покращення як самопочуття, так і загального стану хворої. Нудота зникла на третю добу, головний біль, запаморочення - на 4-ту, загальна слабкість, нездужання, дратівливість, порушення сну також на п'яту добу. Тяжкість в епігастрії й гіркий смак у роті зникли на шосту добу профілактичного лікування, тяжкість у правому підребер'ї - на сьому добу. Жовтяниця склер і субіктеричність шкіри ліквідувалися на 9-ту добу, обкладення язика брудно-білим нальотом - 12 добу. Гепатомегалія зберігалася 11 діб, чутливість печінки при пальпації - 10 діб, потемніння сечі - 6 діб, свербіж шкіри - 7 діб. У цілому загальний стан хворої й її самопочуття нормалізувалися протягом 18 діб від початку лікування.

При повторному вивченні біохімічних показни-

ків було встановлено, що на 18-ту добу від початку профілактичного лікування нормалізувалися рівень загального білірубину (20,2 мкмоль/л), та його пряма фракція (3,1 мкмоль/л) активність амінотрансфераз - АлАТ (0,64 мммоль/год.л) й АсАТ (0,42 мммоль/год.л), показник тимолової проби (4,5 од.). Отже, до 18-тої доби від початку профілактики була досягнута повноцінна клініко-біохімічна ремісія.

Проведення імунологічного обстеження хворої О. дозволило встановити, що до початку профілактики, у період загострення НАСГ, імунограма характеризувалася наявністю Т-лімфопенії (50%), зниженням кількості Т-хелперів (32%) та імунорегуляторного індексу (1,57), підвищенням рівня ЦІК (3,23 г/л) і фракції середньомолекулярних імунних комплексів (1,42 г/л). Після проведення хворій О. профілактики прогресування патологічного процесу у печінці згідно із заявленим способом, повторне імунологічне обстеження дозволило встановити в цієї хворої чітку позитивну тенденцію щодо динаміки імунологічних показників. Кількість Т-лімфоцитів підвищилася до 69%, рівень субпопуляції Т-хелперів ($CD4^+$) до 46%, коефіцієнт $CD4/CD8$ (Th/Ts) до 2,06. Рівень ЦІК знизився до 2,01 г/л, а концентрація середньомолекулярної фракції - до 0,72 г/л. Отже, у хворої О. відмічена практично повна нормалізація імунологічних показників.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість досягнутої клініко-біохімічно-імунологічної ремісії НАСГ. Загальний стан хворої О. й її самопочуття були задовільними, весь термін диспансерного нагляду загострень патологічного процесу в печінці не відмічалось.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ і наявність його суттєвих переваг відносно відомого способу-прототипу, які характеризуються прискоренням одужання хворих, досягненням стійкої й тривалої клінічної ремісії захворювання, відсутністю подальших його загострень, а в патогенетичному плані - нормалізацією біохімічних та імунологічних показників. Як антиоксиданти, так і глутаргін є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступні за ціною, добре переносяться. Умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 170 грн на 1 хворого із загостренням НАСГ. Тому можна рекомендувати широке використання заявленого способу в клінічній практиці.