



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **31532** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 35/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

1

2

(21) u200714308

(22) 19.12.2007

(24) 10.04.2008

(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 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 лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, що включає введення антиоксидантів і препаратів есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ), який **відрізняється** тим, що як препарат ЕФЛ вводять ліволін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ліволін вводять усередину по 2 капсули 3 рази на добу після вживання їжі протягом 30-40 днів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

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

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з поширеною захворюваністю на хронічну патологію печінки й жовчовивідних шляхів як в Україні, так і в інших країнах СНД. При цьому у теперішній час усе більшу увагу привертає патологія печінки невірусного й неалкогольного ґенезу та поперед усього - неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Вважають, що НАСГ у сучасних умовах - це друге за частотою зустрічання хронічне дифузне ураження печінки після хронічних гепатитів вірусного ґенезу.

Встановлено, що найбільш важливими в патогенетичному плані при формуванні НАСГ є пошкодження гепатоцитів, які індукуються внаслідок окислювального стресу. Розвиток останнього викликає морфологічні й функціональні порушення в мітохондріях при НАСГ і внаслідок цього сприяє виникненню негараздів в енергетичному обміні, а саме в процесах окислювального фосфорилування, що знижує ефективність мітохондріального респіраторного ланцюга й призводить до зниження продукції АТФ у печінці. У той же час внаслідок позамітохондріального окислення жирних кислот, яке характерне для НАСГ, посилюються прояви окислювального стресу й пошкодження мітохондрій, порушується активність ферментного ланцюга цитохрому Р-450. Це дозволяє вважати важливим проведення лікування НАСГ з урахуванням цих особливостей патогенезу даного захворювання.

Відомий спосіб лікування хворих на НАСГ, що передбачає призначення пацієнтам раціональної дієти, полівітамінів і гепатозахисних препаратів,

зокрема сілібору або карсілу [Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. - 3-е изд. - М.: Медицина, 1998. - 704с.].

Однак клінічний досвід показує, що цей спосіб лікування хворих на НАСГ недостатньо ефективний та не забезпечує досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії стеатогепатиту майже в половині хворих з даною патологією.

Тому було запропоновано удосконалення даного способу шляхом додаткового введення пацієнтам з діагнозом НАСГ препаратів антиоксидантної дії, зокрема аскорбінової кислоти й токоферолу ацетату [Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // Здоров'я України. - 2004. - №18. - С. 20-21].

Цей спосіб лікування більш ефективний, ніж попередній, та обумовлює досягнення стійкої й тривалої ремісії НАСГ у 65-70% хворих. Однак у 30-35% пацієнтів, переважно з частими загостреннями патологічного процесу в печінці використання цього способу лікування стеатогепатиту також недостатньо ефективне й не забезпечує досягнення стійкої й довготривалої ремісії патологічного процесу в печінці.

Виходячи з цього було запропоновано для посилення гепатопротекторної складової способу лікування НАСГ в якості гепатозахисного препарату вводити хворим сучасні засоби, які містять у своєму складі есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), а саме есенціале Н або есенціале форте Н [Харченко Н.В., Коруля І.А. Ефективність і переносність препарату "есенціале форте Н" при неалкоголь-

(19) **UA** (11) **31532** (13) **U**

ному стеатогепатиті // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 5. - С. 46-49].

Цей спосіб лікування хворих на НАСГ є найбільш ефективним з існуючих і тому обраний в якості прототипу. Він дозволяє досягнути позитивних результатів у лікуванні 75-80% хворих на НАСГ. Однак він має й певні недоліки. Головним недоліком відомого способу-прототипу є та обставина, що препарати есенціале Н та есенціале форте Н неефективні при наявності у хворих синдрому внутрішньопечінкового холестазу. Та в той же час відомо, що саме в 20-25% випадків у хворих з НАСГ реєструється синдром внутрішньопечінкового холестазу. Тобто саме такі хворі не підлягають лікуванню з використанням відомого способу-прототипу, і тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу лікування хворих на НАСГ, а саме прискорення досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії захворювання й зменшення частоти подальшого загострення стеатогепатиту.

Вказана задача досягається шляхом введення хворим з НАСГ в якості гепатозахисного препарату іншого засобу, який включає ЕФЛ – ліволіну.

Ліволін - сучасний препарат, який містить у своєму складі ЕФЛ, що здійснюють нормалізуючу дію на білковий та ліпідний метаболізм, підвищують детоксикаційну функцію печінки, відновлюють і зберігають структуру печінки й фосфоліпідзалежні ензиматичні системи, сповільнюють формування сполучної тканини в печінці. Ліволін містить у своєму складі крім ЕФЛ також вітаміни В₁ В₂, В₆, В₁₂, нікотинамід. Препарат зареєстрований в Україні [реєстраційні посвідчення №Р.12.01/04003, Р.12.01/04004] інструкція щодо клінічного використання ліволіну затверджена наказом МОЗ України №481 від 03.12.01р.

Пропозиція авторів корисної моделі базується на вперше встановленій ними в експериментальних умовах і потім підтвердженій у клініці закономірності, яка полягає в тому, що включення в якості препарату ЕФЛ ліволіну позитивно впливає на клінічні й біохімічні показники, нормалізує загальний стан і самопочуття хворих, виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект, сприяє суттєвому прискоренню покращання клініко-біохімічних показників, що стосуються функціонального стану печінки, у тому числі при наявності у хворих внутрішньопечінкового холестазу, який досить часто зустрічається при наявності НАСГ. Введення ліволіну забезпечує досягнення стійкої й тривалої ремісії стеатогепатиту й суттєве зменшення в подальшому частоти загострень НАСГ і, таким чином, обумовлює досягнення задачі корисної моделі. Крім того, введення ліволіну 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 лікування хворих на НАСГ комбінація антиоксидантів і ліволіну не використовувалася.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворим з наявністю НАСГ, які потребують проведення лікування, вводять антиоксиданти (аскорбі-

нову кислоту, токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах і в якості гепатозахисного препарату - ліволін усередину по 2 капсули 3 рази на добу після вживання їжі протягом 30-40 днів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту. Лабораторними критеріями ефективності призначення ліволіну поряд з нормалізацією функціональних проб печінки є також зростання рівня АТФ на фоні зменшення вмісту АМФ при вихідних їх змінених концентраціях, внаслідок чого значення енергетичного заряду еритрону (ЕЗЕ) клітин має чітку тенденцію до нормалізації, що вказує на відновлення енергозабезпеченості клітин. Авторами корисної моделі вперше лабораторно документовані факт позитивного впливу ліволіну та його комбінації з антиоксидантами на стан енергетичного обміну й продукцію АТФ у хворих із НАСГ, що підтверджує патогенетичну значущість ліволіну при лікуванні стеатогепатиту. Отже, введення комбінації антиоксидантів і гепатозахисного препарату ліволіну сприяє патогенетично позитивним зсувам біохімічних показників, а в клінічному плані - забезпечує досягнення стійкої й тривалої ремісії НАСГ, а також суттєве зменшення в подальшому частоти загострень стеатогепатиту.

Вищевказані дози й курси введення ліволіну були підбрані нами досвідним шляхом на підставі клінічних і лабораторних досліджень. Зокрема, саме при такій кратності введення ліволіну забезпечується максимальне збільшення концентрації АТФ в гемолізаті відмитой суспензії еритроцитів хворих. Отже, новими є як сама комбінація препаратів, яка нами вперше використовується в лікуванні хворих на НАСГ (ліволін + антиоксиданти), так і схема застосування ліволіну при даній патології.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з НАСГ: основна (65 осіб), яка отримувала курс лікування за допомогою заявленого способу, і група зіставлення (61 особа), лікування якої проводилося відповідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці. Діагноз НАСГ виставлявся експертним шляхом на підставі скарг хворого, анамнезу й даних лабораторного (біохімічного) й інструментального (УЗД органів черевної порожнини) дослідження. Після загальноклінічного обстеження всі хворі, які знаходилися під наглядом, підлягали вивченню функціональних проб печінки й показників енергетичного метаболізму, оцінку якого проводили за рівнем макроергічних сполук (АТФ, АДФ й АМФ) і значенням ЕЗЕ як співвідношення АТФ/(АДФ+АМФ). До того ж вивчалася загальна активність ключового ферменту анаеробного гліколізу лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її ізоферментний спектр (ЛДГ₁₋₅), а також обчислювався рівень анодних «аеробних» фракцій ізоферментів ЛДГ₁₊₂, проміжної (ЛДГ₃) і катодних «анаеробних» фракцій ЛДГ₄₊₅. Дослідження проводили при поступленні хворих до стаціонару (до початку лікування) і після завершення курсу лікування, тобто через 30-40 днів. Введення ліволіну починалося, як правило,

безпосередньо в період чергового загострення НАСГ.

До початку проведення курсу терапії хворих на НАСГ в обох групах, які були під наглядом, - основній, в якій лікування проводилося згідно із заявленим способом, і зіставлення, в якій лікування здійснювалося відповідно до відомого способу-прототипу, була однотипова клінічна симптоматика, що характеризувалася наявністю загальної слабкості, нездужання, помірної тяжкості в правому підребер'ї, зниження апетиту й працездатності, нудоти й метеоризму. З об'єктивних даних, які були виявлені в обстежених хворих на НАСГ, відмі-

чалася субіктеричність склер і в частини випадків шкіри, збільшення розмірів печінки, яка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, болючість печінкового краю при пальпації, помірне ущільнення печінки, обкладення язика брудним сірим або жовтуватим нальотом. За даними УЗД органів черевної порожнини встановлена наявність гепатомегалії, підвищення ехошільності й нерівномірності ехогенності печінки. За даними біохімічного обстеження у хворих, що знаходилися під наглядом, мали місце помірно виражені порушення функціональних проб печінки (табл. 1).

Таблиця 1

Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, в обстежених хворих на НАСГ до початку лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ		Р
		основна (n=65)	зіставлення (n=61)	
Білірубін загальний прямий (мкмоль/л)	10,5-20,5 3,4-5,5	26,6 \pm 0,5* 10,4 \pm 0,25**	26,4 \pm 0,6* 10,2 \pm 0,3**	>0,1 >0,1
АлАТ (ммоль/л)	0,1-0,68	2,25 \pm 0,09***	2,22 \pm 0,08***	>0,1
АсАТ (ммоль/л)	0,1-0,54	2,02 \pm 0,08***	1,98 \pm 0,07***	>0,1
Тимолова проба (од.)	0-5	9,4 \pm 0,2**	9,2 \pm 0,15**	>0,05
ЛФ (мккат/л)	0,5-0,9	1,6 \pm 0,08*	1,5 \pm 0,06*	>0,05
ГГТП (ммоль/г-л)	31-40	53,6 \pm 1,6*	52,2 \pm 1,5*	>0,05
Холестерин (г/л)	3,0-4,5	5,1 \pm 0,08*	5,0 \pm 0,06*	>0,05
β -ліпопротеїди (г/л)	3,0-3,5	5,4 \pm 0,06**	5,3 \pm 0,08**	>0,05

Примітка: вірогідність різниці стосовно норми: * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик Р - вірогідність розбіжностей між показниками в основній групі й групі зіставлення.

З таблиці 1 видно, що до початку лікування в обох групах обстежених хворих на НАСГ були однотипові зсуви біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. У цілому ці зсуви характеризувалися підвищенням вмісту загального й прямого білірубину, активності амінотрансфераз сироватки крові - АлАТ і АсАТ, показника тимолової проби, а також вмісту в крові холестерину й β -ліпопротеїдів та активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутамілтранспептидази (ГГТП). У цілому в обстежених хворих виявлені зсуви з боку біохімічних показників, які характеризують функціональні проби печінки, які відповідають періоду загострен-

ня НАСГ. Вірогідної різниці між біохімічними показниками в основній групі й групі зіставлення до початку лікування не було ($P > 0,1-0,05$), що свідчить про однотиповість цих груп.

Порівняння динаміки клінічних і біохімічних показників дозволило вважати, що в основній групі (яка отримувала лікування відповідно до заявленого нами способу, тобто із введенням ліволіну) мала місце більш швидка позитивна динаміка даних показників відносно групи зіставлення. Так, в основній групі хворих прискорювалася ліквідація клінічної симптоматики, характерної для загострення НАСГ (табл. 2).

Таблиця 2

Тривалість збереження клінічної симптоматики в обстежених хворих з НАСГ ($M \pm m$)

Клінічна симптоматика	Тривалість збереження симптомів (діб)		Кратність різниці між групами (діб)	Р
	основна група (n=65)	група зіставлення (n=61)		
Слабкість, нездужання	6,0 \pm 0,25	10,9 \pm 0,3	4,9 \pm 0,2	<0,01
Тяжкість у правому підребер'ї	6,2 \pm 0,22	11,8 \pm 0,35	5,6 \pm 0,2	<0,01
Зниження апетиту	5,5 \pm 0,3	10,3 \pm 0,32	4,8 \pm 0,25	<0,01
Болючість печінкового краю при пальпації	6,8 \pm 0,35	11,2 \pm 0,38	4,4 \pm 0,3	<0,05
Субіктеричність склер	6,9 \pm 0,36	12,8 \pm 0,4	5,9 \pm 0,3	<0,01
Гепатомегалія	12,5 \pm 0,6	24,5 \pm 0,9	12,0 \pm 0,7	<0,01

Обкладеність язика	16,9±0,8	28,8±0,9	11,9±0,8	<0,01
Нудота	4,6±0,3	10,2±0,6	5,6±0,35	<0,01
Метеоризм	6,6±0,22	12,3±0,3	5,7±0,3	<0,01
Зниження працездатності	6,1±0,26	11,6±0,35	5,5±0,3	<0,01

З таблиці 2 видно, що в клінічному плані застосування заявленого способу має суттєві переваги стосовно відомого способу-прототипу. Дійсно, при застосуванні заявленого способу вірогідно скорочується тривалість збереження таких проявів загострення НАСГ, як загальна слабкість, нездування (у середньому на 4,9±0,2 дні; $P<0,01$), наявність тяжкості в правому підбер'ї (на 5,6±0,2 дні; $P<0,01$), зниження апетиту (на 4,8±0,25 дні; $P<0,01$), зменшення працездатності (на 5,5±0,3 дні; $P<0,01$), тривалості збереження болючості печінкового краю при пальпації (на 4,4±0,3 дні; $P<0,05$), субіктеричності склер (на 5,9±0,3 дні; $P<0,01$), обкладеності язика брудним сірим, жов-

туватим або білим нальотом (на 11,9±0,8 дні; $P<0,01$), нудоти (на 5,6±0,35 дні; $P<0,01$), метеоризму (на 5,7±0,3 дні; $P<0,01$). Отже, встановлено, що при застосуванні заявленого способу лікування хворих на НАСГ має місце суттєве прискорення ліквідації клінічних проявів хвороби, що свідчить про більш швидке досягнення клінічної ремісії. При повторному проведенні біохімічних досліджень встановлено, що після завершення курсу лікування в основній групі хворих на НАСГ у 60 пацієнтів (92,3%) досягнута повна нормалізація біохімічних показників і в решті 5 осіб (7,7%) їхнє суттєве покращання (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, у хворих на НАСГ, у залежності від способу лікування: абс. і %

Характер динаміки біохімічних показників	Групи хворих на НАСГ		р
	основна	зіставлення	
Повна нормалізація	<u>60</u> 92,3±3,6	<u>45</u> 73,8±3,5	<0,05
Суттєве покращання	<u>5</u> 7,7±1,5	<u>6</u> 9,8±1,6	>0,05
Чітко виражена динаміка відсутня	0	<u>10</u> 16,4±1,9	-
Усього з позитивною динамікою	<u>65</u> 100±4,0	51 83,6±3,8	<0,05

Примітка: у чисельнику - абсолютна кількість хворих у кожній групі, у знаменнику % від загальної кількості пацієнтів у групі ($M\pm m$).

У групі зіставлення, яка отримувала лікування за допомогою відомого способу-прототипу, нормалізація біохімічних показників мала місце в 45 випадках (73,8%) і суттєве покращання - у 6 випадках (9,8%). У решті 10 осіб (16,4%) показники функціональних проб печінки залишалися без чітко вираженої позитивної динаміки. З таблиці 3 видно, що в основній групі хворих з НАСГ, яка отримувала заявлений спосіб лікування, у всіх обстежених відмічалася позитивна динаміка біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, при цьому в (92,3±3,6) % ви-

падків була досягнута повна нормалізація цих показників, що в 1,25 рази вище, ніж у хворих групи зіставлення ($P<0,05$). В основній групі були відсутні хворі, в яких не відмічалася позитивна динаміка функціональних проб печінки при проведенні лікування, тоді як у групі зіставлення вони складали (16,4±1,9) %.

Перед проведенням лікування вміст АТФ у крові обстежених хворих на НАСГ, а також показник ЕЗЕ були суттєво нижче норми, що свідчило про зниження енергозабезпеченості тканин і клітин організму хворих (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка показників енергетичного метаболізму у хворих на НАСГ у залежності від способу лікування ($M\pm m$)

Показники	Основна група (n=65)		Група зіставлення (n=61)		Р
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ЛДГ _{загал.} , ммоль/г·л	2,60±0,12	1,96±0,08**	2,57±0,14	2,21±0,15	<0,05
ЛДГ ₁₊₂ , %	39,9±1,7	67,0±1,3*	40,3±1,8	48,0±1,4	>0,05
ммоль/г·л	0,98±0,06	1,30±0,04*	1,05±0,07	0,97±0,05	<0,01
ЛДГ ₃ , %	45,0±2,0	25,3±1,7**	44,8±1,9	42,8±1,6	<0,05

ммоль/г-л	1,17±0,07	0,51±0,05***	1,11±0,06	0,97±0,04	<0,01
ЛДГ ₄₊₅ , %	15,1±0,11	7,7±0,08***	14,9±0,12	11,2±0,7	<0,01
ммоль/г-л	0,45±0,03	0,15±0,03***	0,41±0,04	0,27±0,06*	<0,001
АТФ, ммоль/л	315±11	550±10**	321±13	372±12	<0,05
АДФ, ммоль/л	168±17	221±11*	174±15	195±14	>0,05
АМФ, ммоль/л	123±14	73±6"	119±9	87±8	>0,05
ЕЗЕ	1,08±0,3	1,87±0,4*	1,10±0,8	1,32±0,7	<0,05

Примітка: достовірність різниці між показниками в групі до й після лікування при $P < 0,05$ - *, $P < 0,01$ - **, $P < 0,001$ - ***; P - достовірність різниці показників після лікування в основній групі й групі зіставлення.

Встановлено також, що до початку проведення лікування мало місце підвищення загальної активності ЛДГ, яка складала в середньому $2,59 \pm 0,13$ ммоль/л·сек при нормі $2,1 \pm 0,11$ ммоль/л·сек, тобто була підвищеною в 1,23 рази стосовно норми ($P < 0,05$). Підвищення загального рівня ЛДГ супроводжувалося певними змінами її ізоферментного спектру, здебільшого зниженням концентрації «аеробних» фракцій – ЛДГ₁₊₂ при зростанні «анаеробних» – ЛДГ₄₊₅ (до $15,0 \pm 0,12\%$, тобто в 2,5 рази вище норми). Індивідуальний аналіз показав, що більш істотному зниженню рівня АТФ відповідало, як правило, і максимальне зростання активності «анаеробних» фракцій ЛДГ. В патогенетичному плані це вказувало на роз'єднання окислювального фосфорилування й переключення енергетичного метаболізму на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу. При цьому, зміни вивчених біохімічних показників в обох групах хворих на НАСГ були однаковими відносно норми, що свідчило про однотиповість обстежених груп (див. табл. 4).

При повторному вивченні показників енергетичного метаболізму хворих на НАСГ після завершення курсу лікування було встановлено, що в основній групі (в якій лікування проводилося згідно до заявленого способу) в більшості випадків відмічалася позитивна динаміка вивчених біохімічних показників.

У цілому біохімічне обстеження після проведеного лікування показало, що у хворих групи зіставлення (які отримували лікування відповідно способу-прототипу) залишалося збільшення активності загальної ЛДГ та її анодних фракцій на фоні зниження вмісту АТФ, що свідчило про збереження порушень енергетичного метаболізму. У той же час у хворих основної групи, які отримували ліволін, відмічалася зростання рівня АТФ на фоні зменшення вмісту АМФ при вихідних їх змінених концентраціях, внаслідок чого значення ЕЗЕ клітин мало чітку тенденцію до нормалізації, що вказувало на відновлення енергозабезпеченості клітин (дивись табл. 4).

Отже, отримані дані дають можливість вважати, що використання в якості засобу лікування ліволіну забезпечує практично повну нормалізацію вивчених біохімічних показників у хворих на НАСГ. Виходячи з цього, можна вважати, що ліволін має патогенетичне значення при лікуванні НАСГ.

За даними диспансерного нагляду було встановлено, що протягом 1 календарного року в основній групі відмічено 4 випадки загострення НАСГ ($6,2 \pm 0,3$) %, у групі зіставлення – 15 ($24,6 \pm 1,8$) %, тобто в 4 рази більше ($P < 0,01$).

Отже, поряд з прискоренням досягнення клініко-біохімічної ремісії НАСГ, у хворих основної групи, які вживали ліволін, відмічалася суттєве скорочення частоти подальшого загострення стеатогепатиту. Таким чином, при використанні заявленого способу повністю досягається задача корисної моделі.

Як ліволін, так і антиоксиданти доступні за ціною, є в достатній кількості в аптечній мережі України. Тому використання заявленого способу лікування хворих з НАСГ доцільне й перспективне.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий К., 36 років, інженер. Страждає на НАСГ протягом 7 років, знаходиться на диспансерному обліку в міському гепатологічному центрі. Загострення хвороби печінки мають місце 3-4 рази на рік, неодноразово лікувався в амбулаторних умовах, терапевтичних і гастроентерологічних відділеннях. У період чергового епізоду загострення НАСГ скаржився на загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту й працездатності, тяжкість у правому підребер'ї, нудоту. При огляді встановлено наявність субіктеричності склер, язик густо обкладений брудним жовтуватим нальотом. Печінка виступає на 3 см з-під краю реберної дуги, ущільнена, чутлива при пальпації. Край печінки заокруглений, помірно болісний при пальпації.

За даними УЗД органів черевної порожнини: відмічається помірне збільшення розмірів печінки й її ехоцильності. Дані біохімічного обстеження крові до початку лікування: білірубін загальний – $28,5$ ммоль/л, прямий – $9,6$ ммоль/л; АлАТ – $2,16$ ммоль/г-л, АсАТ – $1,98$ ммоль/г-л; тимолова проба – $9,8$ од., ЛФ – $1,6$ мккат/л, ГГТП – $54,2$ ммоль/г-л; холестерин – $5,2$ г/л, β -ліпопротеїди – $5,1$ г/л. Клінічний діагноз: неалкогольний стеатогепатит, фаза помірного загострення.

Хворому К. було призначено лікування відповідно до заявленого способу, а саме – антиоксиданти усередину (аскорбінова кислота й токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах і в якості гепатозахисного препарату ліволіну по 2 капсули 3 рази на добу усередину після вживання їжі протягом 30 діб поспіль.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого К. поступово покращився й виявлена патологічна симптоматика зникла. Тривалість збереження загальної слабості й нездужання складала 6 діб, тяжкості в правому підребер'ї й зниження апетиту – 5 діб, субіктеричність склер – 7 діб, гепатомегалії – 13 діб, болючості печінкового краю при

пальпації - 7 діб, обкладеності язика нальотом - 17 діб, нудоти - 5 діб, зниження працездатності - 7 діб.

Поряд з ліквідацією клінічних симптомів захворювання, тобто загострення патологічного процесу в печінці, поступово покращилися також біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки. На момент завершення курсу лікування згідно до заявленого способу, були встановлені такі показники біохімічного обстеження: білірубін загальний - 18,4мкмоль/л, прямий - 3,4мкмоль/л; АлАТ - 0,52ммоль/г-л, АсАТ - 0,42ммоль/г-л; тимолова проба - 4од., ЛФ - 0,8мккат/л, ГГТП - 36мкмоль/г-л; холестерин - 3,5г/л, β-ліпопротеїди - 3,2г/л.

При додатковому біохімічному обстеженні встановлені такі результати: до початку лікування ЛДГ заг. - 2,6ммоль/г-л, ЛДГ₁₊₂ - 40,0% (1,04ммоль/г-л), ЛДГ₃ - 45,1% (1,17ммоль/г-л), ЛДГ₄₊₅ - 14,9% (0,39ммоль/г-л); АТФ гомогенату еритроцитів - 318ммоль/л, АДФ - 165ммоль/л, АМФ - 121ммоль/л; ЕЗЕ - 1,11. Отже, виявлені виражені зсуви з боку енергетичного метаболізму й, насамперед, зниження вмісту АТФ у плазмі й ЕЗЕ, що свідчить про падіння енергозабезпеченості органів і тканин.

При повторному вивченні показників енергетичного обміну у хворого К. відмічені чітко виражені позитивні зсуви, спрямовані на підвищення його ефективності. Так, вміст АТФ у гомогенаті еритроцитів підвищився до 556ммоль/л, а рівень АМФ знизився до 72ммоль/л, ЕЗЕ збільшився до 1,88, тобто в 1,7 рази відносно вихідного рівня. Загальна активність ЛДГ сироватки зменшилася до 1,92ммоль/г-л, а сума фракцій ЛДГ₄₊₅ - до 7,5% (0,14ммоль/г-л). Отже, поряд з нормалізацією клініко-біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, у хворого К. було відмічено також покращання стану енергетичного метаболізму під впливом заявленого способу лікування НАСГ. Проведення диспансерного обстеження протягом 1 року дозволило констатувати збереження стійкої клініко-біохімічної ремісії протягом цього часу, що свідчить про тривалість досягнутого позитивного результату.

Приклад 2.

Хвора С, 39 років, лікар-патологоанатом, страждає на НАСГ протягом останніх 5 років, знаходиться на диспансерному обліку в міському гепатологічному центрі. Загострення хронічного процесу в печінці відмічаються 2-3 рази на рік, неодноразово отримувала лікування в стаціонарних та амбулаторних умовах. У період чергового загострення НАСГ скаржилася на загальну слабкість, нездужання, дифузний головний біль, тяжкість у правому підребер'ї, нудоту, здуття живота. При огляді встановлено наявність субіктеричності склер, збільшення печінки, яка виступає на 3-4см із підребер'я, обкладеність язика білим брудним

нальотом, болісність печінкового краю при пальпації.

За даними УЗД печінка помірно збільшена, підвищеної та неравномірної ехощільності. Дані біохімічного обстеження крові до початку лікування: білірубін загальний - 29,8мкмоль/л, прямий - 10,2мкмоль/л; АлАТ - 2,26ммоль/г-л, АсАТ - 1,92ммоль/г-л; тимолова проба - 9,2од., ЛФ - 1,7мккат/л, ГГТП - 52,6мкмоль/г-л; холестерин - 5,1г/л, β-ліпопротеїди - 5,15г/л. Клінічний діагноз: неалкогольний стеатогепатит, фаза загострення.

Хворій С. було призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме - антиоксиданти усередину (аскорбінова кислота, токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах і в якості гепатозахисного препарату ліволін по 2 капсули 3 рази на добу усередину протягом 40 діб поспіль. Ліволін вводили хворій після вживання їжі.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворої С. і її самопочуття поступово покращилися. Тривалість збереження загальної слабкості, нездужання, зниження апетиту й тяжкості в правому підребер'ї складала 5 діб, субіктеричності склер - 6 діб, гепатомегалії - 12 діб, болісності печінки при пальпації - 7 діб, обкладеності язика - 16 діб, нудоти - 5 діб, зниження працездатності - 7 діб.

На момент завершення курсу лікування згідно до заявленого способу, показники функціональних проб печінки нормалізувалися: білірубін загальний - 18,8мкмоль/л, прямий - 3,2мкмоль/л; АлАТ - 0,54ммоль/г-л, АсАТ - 0,45ммоль/г-л; тимолова проба - 3од., ЛФ - 0,75мккат/л, ГГТП - 34мкмоль/г-л; холестерин - 3,4г/л, β-ліпопротеїди - 3,1г/л. Під впливом лікування у відповідності до заявленого способу нормалізувалися також показники енергетичного метаболізму (до початку лікування вміст АТФ у гомогенаті еритроцитів складав 312ммоль/л, ЕЗЕ - 1,08; після завершення лікування АТФ - 582ммоль/л, ЕЗЕ - 1,92).

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року у хворої С. зберігалася повноцінна ремісія НАСГ, загострень патологічного процесу в печінці не було.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що заявлений спосіб має суттєві переваги відносно способу-прототипу, які характеризуються прискоренням одужання хворих, досягненням стійкої й тривалої клінічної ремісії НАСГ, відсутністю подальших його загострень, а в патогенетичному плані - нормалізацією біохімічних показників. У зв'язку з цим, умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 165грн. на 1 хворого. Спосіб корисний, добре переноситься, а тому може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.