



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **53780** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 35/66

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

1

(21) u200910132

(22) 06.10.2009

(24) 25.10.2010

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) ГАРНИК ТЕТЯНА ПЕТРІВНА, ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, СИДОРЕНКО ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, ГРИЦОВА НАТАЛЛЯ АНАТОЛІЇВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(73) ГАРНИК ТЕТЯНА ПЕТРІВНА, ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, СИДОРЕНКО ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, ГРИЦОВА НАТАЛЛЯ АНАТОЛІЇВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(57) 1. Спосіб лікування стеатозу печінки у хворих на туберкульоз, що включає введення антрацію,

2

кверцетину й імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що хворим як імуноактивний препарат вводять імуномакс.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що імуномакс вводять внутрішньом'язово по 200 ОД 1 раз на добу протягом 5-7 днів поспіль і потім здійснюють ще 5-10 ін'єкцій цього препарату по 200 ОД через день, у залежності від досягнутого ефекту.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що при необхідності введення імуномаксу проводять 2-3 рази на рік з інтервалами 3-4 місяці між повторними курсами.

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

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю туберкульозу серед населення України й інших країн СНД у сучасних умовах і частим розвитком у хворих на туберкульоз на тлі тривалої хіміотерапії, яка їм проводиться, стеатозу печінки (СП), внаслідок гепатотоксичної дії більшості протитуберкульозних препаратів. Тому розробка раціональних способів лікування СП у хворих на туберкульоз є актуальною й важливою для клінічної практики.

Існує спосіб лікування СП у хворих на туберкульоз шляхом введення так званих ліпотропних препаратів - ліпаміду, ліпоєвої кислоти, ліпокаїну, метіоніну, холіну хлориду й інших (Шулутко Б. И. Болезни печени и почек. СПб.: Изд-во СПб санитарно-гигиенического мед. ин-та, 1993. - С. 420-426).

Однак клінічна практика показує, що цей спосіб недостатньо ефективний та не забезпечує в таких хворих швидкої нормалізації клініко-біохімічних показників з боку печінки та тому ліквідації морфологічних проявів СП й тому потребує подальшого удосконалення. В цілому цей спосіб можна вважати вже застарілим та недостатньо ефективним.

Було також запропоновано для лікування СП у хворих на туберкульоз використовувати введення печінкового гідролізату прогепару внутрішньом'язово в дозі 5 мл на добу протягом 20-40 днів по-

спіль (Подымова С. Д. Болезни печени: Руководство для врачей. - 3-е изд., перераб. и доп. - М: Медицина, 1998. - С. 386-387).

Але при подальшому вивченні ефективності цього способу було встановлено, що в частини хворих на СП на тлі туберкульозу він викликає погіршення загального стану й функціональних проб печінки, причому переважно у хворих на туберкульоз саме з найбільш вираженим патологічним процесом у печінці за даними морфологічного дослідження. Крім того, при проведенні повторних біопсій печінки було встановлено, що чіткої позитивної динаміки морфологічних показників під впливом прогепару в більшості обстежених не відмічається. Крім того в теперішній час прогепар відсутній в аптечній мережі України. Тому даний спосіб можна вважати недостатньо ефективним і таким, що потребує удосконалення.

Відомий також спосіб лікування СП у хворих на туберкульоз, що включає введення комбінації нуклеїнату натрію й спленіну - імуноактивних препаратів, які володіють також гепатозахисною, антиоксидантною й детоксикуючою дією, сприяють посиленню регенерації гепатоцитів (Фролов В. М., Романюк Б. П., Петруня А. М. Токсические и медикаментозные поражения печени. - Харьков; Луганск, 1994. - 2-е изд. - С. 180-188).

Однак цей спосіб також потребує подальшого удосконалення, оскільки вказані препарати недостатньо швидко забезпечують елімінацію жиру з паренхіми печінки. Крім того, у теперішній час ці

(13) **U**(11) **53780**(19) **UA**

обидва препарати (нуклеїнат натрію й спленін) практично відсутні в аптечній мережі України. Тому фактично даний спосіб не може в сучасних умовах використовуватися в медичній практиці.

У зв'язку з цим було запропоновано для лікування СП у хворих на туберкульоз вводити кверцетин - препарат з Р-вітамінною активністю, антиоксидантними, гепатозахисними й імуномодуючими властивостями (Фролов В. М., Терешин В. А. Оценка эффективности кверцетина при лечении стеатоза печени // Вирусные гепатиты и другая патология печени: Сб. научн. тр. конгресса ученых стран СНГ по гепатологии. - Минск, 1996. - С. 86-88).

До недоліків цього способу відноситься недостатньо швидка елімінація жиру з гепатоцитів і лише незначне покращання при цьому антиоксидантної функції печінки; що в той же час саме посилення антиоксидантної функції печінки є важливим при лікуванні хворих з наявністю туберкульозу.

Тому було запропоновано при лікуванні СП у хворих на туберкульоз додатково до кверцетину вводити вітчизняний гепатозахисний препарат антраль, який призначають усередину по 0,2 г 3 рази на добу усередину протягом 15-20 діб поспіль (Деклараційний патент України на винахід № 50472 А. - Спосіб лікування хронічного жирового гепатозу у хворих на туберкульоз. - МПК⁷ А61К 31/00. - Опубл. 15.10.2002. - Бюл. № 10).

Але й при даному способі лікування СП у хворих на туберкульоз у частині випадків досить тривало зберігається гепатомегалія, що, як правило, в біохімічному плані супроводжується також помірною гіпертрансфераземією й підвищенням концентрації прямої фракції білірубіну в крові, тобто має місце збереження негативних зсувів з боку функціональних проб печінки, у зв'язку з чим цей спосіб також потребує подальшого удосконалення.

Запропоновано також при лікуванні СП у хворих на туберкульоз додатково до кверцетину й антралю вводити імуноактивний препарат рослинного походження манакс по 90 мг тричі на добу всередину протягом 15-20 діб поспіль (Деклараційний патент України на винахід № 59819 А. - Спосіб лікування стеатозу печінки у хворих на туберкульоз. - МПК⁷ А61К35/78. - Опубл. 15.09.2003. - Бюл. №9).

Однак при використанні вказаного способу, в низці випадків у хворих на СП на тлі туберкульозу все ж таки залишаються вірогідні зсуви деяких біохімічних показників і функціональних проб з боку печінки, тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення. Крім того в сучасних умовах манакс практично відсутній в аптечній мережі України, що не дозволяє практично використовувати запропонований спосіб у клінічній практиці.

Тому було запропоновано замість манаксу додатково до кверцетину й антралю вводити імуноактивний препарат поліоксидоній за схемою: по 6 мг 1 раз на добу внутрішньом'язово через день - 3-5 ін'єкцій, потім 2 рази на тиждень ще 5-7 ін'єкцій, у залежності від досягнутого ефекту (Патент України на корисну модель № 33202. - Спосіб лікування стеатозу печінки у хворих на туберкульоз. - МПК

(2006) А61К 36/00. - Опубл. 10.06.2008. - Бюл. № 11).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому його обрано в якості прототипу.

До недоліків способу-прототипу відноситься те, що при його використанні в частини хворих на СП на тлі туберкульозу все ж таки зберігаються вірогідні зсуви з боку функціональних проб печінки, що свідчить про недостатню ефективність способу-прототипу в патогенетичному плані. Тому відомий спосіб-прототип потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу лікування СП у хворих на туберкульоз і скорочення терміну лікування шляхом введення їм замість поліоксидонію імуноактивного препарату імуномаксу.

Імуномакс - це кислий пептидоглікан рослинного походження, фармакологічні властивості якого пов'язані поперед усього з чітко вираженим імуномодуючим ефектом, внаслідок чого цей препарат підсилює імунний захист від вірусних і бактеріальних інфекцій. В експериментах та обмежених клінічних дослідженнях було встановлено, що імуномакс активує як тканинні макрофаги, так і циркулюючі в периферичній крові моноцити, тобто макрофагальну фагоцитуючу систему в цілому, а також нейтрофільні гранулоцити та NK-клітини, стимулює утворення антитіл проти чужорідних антигенів, підвищує продукцію низки цитокінів, зокрема IL-8, IL-1 β та ФНП α . В експериментальних дослідженнях встановлено також, що імуномакс підсилює захист організму від інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу 1 та 2 типу, вірусом папіломи людини, парвовірусами та інш., а також бактеріями (E.coli, сальмонелами, стафілококом, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами та інш.). Для клінічного застосування імуномаксу встановлені наступні показання: для корекції ослабленого імунітету; для лікування інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами, іншими бактеріями й вірусами; для лікування патологічних станів, які викликані вірусом папіломи людини. У лікуванні хворих на СП на тлі туберкульозу цей препарат раніше не використовувався. Імуномакс випускається ТОВ «Іммафарма» (РФ), затверджений Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.06 р. для використання в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні й дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5276/01/01).

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому на СП у фазі загострення на тлі туберкульозу призначають введення всередину кверцетину по 0,02 г 3-4 рази на добу, антралю по 0,2 г 3 рази на добу й імуномаксу внутрішньом'язово по 200 ОД 1 раз на добу протягом 5-7 діб поспіль і потім ще 5-10 ін'єкцій цього препарату по 200 ОД через день, у залежності від досягнутого ефекту. При необхідності введення імуномаксу проводять 2-3 рази на рік з інтервалами 3-4 місяці між повторними курсами. Дана пропозиція базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах закономірності, яка в

подальшому була підтверджена в клініці, що при сумісному введенні в організм кверцетину, антралю й імуномаксу відмічається не лише виражена стимуляція імунітету, але також значне прискорення елімінації жиру з паренхіми печінки, суттєво більше, ніж при використанні кожного з цих препаратів окремо. Це пов'язано зі взаємним потенціюванням механізмів гепатозахисної, антиоксидантної та стимулюючої дії кверцетину, антралю й імуномаксу. Отже, нами було вперше встановлено в експериментальних умовах і потім підтверджено в клініці, що при поєднаному введенні імуномаксу, кверцетину й антралю має місце взаємопотенціюючий ефект, суттєво більший, ніж ефект простої сумачії фармакологічної дії вказаних препаратів у плані гепатозахисних та імуномодулюючих властивостей.

При розробці корисної моделі було обстежено дві групи хворих на СП на тлі туберкульозу, з яких перша (59 осіб) отримувала лікування згідно до заявленого способу, а друга (71 особа) - згідно з відомим способом-прототипом. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю, загальною тривалістю й тяжкістю перебігу туберкульозу, а також вираженістю клініко-біохімічних порушень з боку функціональних проб печінки.

До початку лікування, у період загострення патологічного процесу в печінці, обстежені хворі скаргилися на помірну загальну слабкість, нездужання, наявність тяжкості в правому підребер'ї, зниження працездатності, диспептичні прояви - нудоту, іноді гіркоту в роті, зниження апетиту, потемніння сечі. При клінічному огляді встановлено, що в усіх обстежених хворих була збільшена печінка, яка виступала на 4-6 см з-під краю реберної дуги й мала підвищену щільність при пальпації, з заокругленим краєм, безболісна або помірно чутлива. Жовтяниця різного ступеня вираженості - від помірної субіктеричності склер до значного жовтяничного забарвлення шкіри й склер й водночас потемнення сечі мала місце в більшості обстеже-

них (у 53 осіб, тобто 89,8 % в першій групі й у 64 осіб, тобто 90,1 % в другій групі). Наявність жовтяниці свідчила в клінічному плані про виникнення загострення СП в обстежених хворих.

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини печінка була збільшена в усіх обстежених хворих, відмічалася також характерна для СП нерівномірність ехогенної структури печінкової паренхіми у вигляді її "ніздрюватості". У деяких випадках діагноз СП був підтверджений також за допомогою пункційної біопсії печінки. При цьому встановлена наявність краплинних включень у паренхімі гепатоцитів, а в частині випадків також великих жирових вакуолей або жирових кист. В окремих випадках при морфологічному дослідженні встановлена також наявність помірної лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації портальних трактів, які при цьому були помірно потовщені й фіброзовані.

Проведення лікування СП за допомогою заявленого способу дозволило встановити його позитивний вплив на клінічну картину захворювання пацієнтів першої групи (таблиця 1). Як видно з таблиці 1, тривалість збереження загальної слабкості у хворих першої групи, що лікувалася за допомогою заявленого способу, знижалася відносно аналогічного показника в другій групі в середньому на $2,9 \pm 0,3$ доби ($P < 0,05$), нездужання - на $3,6 \pm 0,3$ доби ($P < 0,01$), тяжкості в правому підребер'ї - на $3,4 \pm 0,3$ доби ($P < 0,01$), гепатомегалії - на $4,5 \pm 0,4$ доби ($P < 0,01$), значної щільності печінки - на $3,8 \pm 0,3$ доби ($P < 0,01$), жовтяниці - на $2,6 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), субіктеричності склер - на $5,2 \pm 0,4$ доби ($P < 0,01$), потемнення сечі - на $2,4 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), зниження загальної працездатності - на $3,0 \pm 0,3$ доби ($P < 0,01$), зниження апетиту - на $2,7 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), диспептичних проявів - на $2,8 \pm 0,3$ доби ($P < 0,05$). Отже, при лікуванні хворих за допомогою заявленого способу, відмічається суттєве скорочення тривалості збереження клінічної симптоматики СП в обстежених хворих.

Таблиця 1

Вплив заявленого й відомого способів лікування на клінічні показники при СП у хворих на туберкульоз ($M \pm m$)

Клінічні показники	Обстежені хворі		P
	заявлений спосіб (n=59)	відомий спосіб (n=71)	
Тривалість збереження (діб): загальної слабкості	$3,9 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,3$	$< 0,05$
нездужання	$3,5 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,4$	$< 0,01$
тяжкості в правому підребер'ї	$3,8 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,4$	$< 0,01$
гепатомегалії	$12,6 \pm 0,4$	$17,1 \pm 0,6$	$< 0,01$
значної щільності печінки	$12,2 \pm 0,5$	$16,0 \pm 0,5$	$< 0,01$
жовтяниці	$3,9 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,3$	$< 0,05$
субіктеричності склер	$9,3 \pm 0,4$	$14,5 \pm 0,5$	$< 0,01$
потемніння сечі	$3,4 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,3$	$< 0,05$
зниження працездатності	$3,7 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,4$	$< 0,01$
зниження апетиту	$3,5 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,3$	$< 0,05$
диспептичних проявів	$3,6 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,4$	$< 0,05$

Проведення біохімічного обстеження в період загострення патологічного процесу в печінці, до початку проведення лікування при наявності клінічної симптоматики СП, дозволило встановити, що в обох групах хворих відмічалися однотипові зміни вивчених біохімічних показників, які характеризувалися помірним збільшенням рівня загального білірубину, переважно за рахунок непрямої фракції, підвищенням показника тимолової проби й активності амінотрансфераз сироватки крові (таблиця 2).

Повторне біохімічне обстеження хворих обох груп, які були під наглядом, на 11-12-ту добу від початку лікування дозволило встановити, що в першій групі обстежених, яка лікувалася за допомогою заявленого способу, мала місце чітка позитивна динаміка вивчених показників, у той час, як у хворих другої групи на час повторного обстеження позитивна динаміка була суттєво менш виражена й тому в неї й мали місце ще вірогідні зсуви з боку функціональних проб печінки як відносно норми, так і відносно аналогічних показників у хворих першої групи (дивись таблицю 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого й відомого способів на деякі біохімічні показники при СП у хворих на туберкульоз ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Обстежені хворі		Р
		заявлений спосіб (n=59)	відомий спосіб (n=71)	
Білірубін (мкмоль/л) - загальний	12,5-20,0	$\frac{62,1 \pm 2,0^{***}}{16,8 \pm 0,5}$	$\frac{61,8 \pm 1,9^{***}}{25,7 \pm 0,7^*}$	>0,1 <0,05
- прямий	2,1-3,4	$\frac{12,5 \pm 0,4^{***}}{2,7 \pm 0,2}$	$\frac{12,8 \pm 0,5^{***}}{4,9 \pm 0,3^{**}}$	>0,1 <0,01
- непрямий	9,9-17,8	$\frac{48,7 \pm 1,6^{***}}{13,3 \pm 0,6}$	$\frac{49,1 \pm 1,7^{***}}{18,6 \pm 0,8^*}$	>0,1 <0,01
АлАТ, (ммоль/г-л)	0,3-0,68	$\frac{2,52 \pm 0,06^{***}}{0,45 \pm 0,03}$	$\frac{2,47 \pm 0,05^{***}}{1,03 \pm 0,04^{**}}$	>0,1 <0,01
АсАТ, (ммоль/г-л)	0,25-0,54	$\frac{1,58 \pm 0,08^{***}}{0,37 \pm 0,04}$	$\frac{1,61 \pm 0,07^{***}}{0,78 \pm 0,05^{**}}$	>0,1 <0,01
Тимолова проба (од)	0-4,9	$\frac{9,7 \pm 0,4^{***}}{2,6 \pm 0,1}$	$\frac{9,5 \pm 0,3^{***}}{5,3 \pm 0,2^*}$	>0,1 <0,05

Примітка: у чисельнику - показник до початку лікування, у знаменнику - на 11-12-ту добу лікування; показник Р підрахований між аналогічними показниками в першій та другій групах; вірогідність різниці стосовно норми: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

Дійсно, на 12-ту добу від початку лікування в першій групі хворих відмічена майже повна нормалізація вивчених біохімічних показників, у тому числі ліквідація гіпербілірубінемії, нормалізація вмісту непрямого білірубину й зниження до верхньої межі норми концентрації прямого білірубину. У хворих першої групи відмічена також повна нормалізація показника тимолової проби, активності АлАТ і АсАТ. Таким чином, у хворих першої групи, яка отримувала лікування згідно з заявленим способом, на 12-у добу з початку лікування у більшості випадків відмічено досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії СП. Щодо другої групи обстежених, яка отримувала лікування згідно з відомим способом-прототипом, то в ній також мала місце тенденція щодо поліпшення біохімічних показників, однак на 12-ту добу від початку лікування вони ще залишалися вірогідно зміненими відносно показ-

ників норми. Досягнення клініко-біохімічної ремісії в цій групі відмічено в середньому на 16-ту добу лікування. Отже, у першій групі тривалість лікування до досягнення клініко-біохімічної ремісії склала в середньому 10,1 \pm 0,3 доби, у другій групі - 13,6 \pm 0,4 доби, тобто в середньому на 3,5 \pm 0,2 доби більше ($P < 0,01$).

За даними диспансерного обстеження хворих протягом 1 року після завершення лікування, тривалість ремісії патологічного процесу в печінці в першій групі склала в середньому 10,5 \pm 0,4 місяця, тоді як у другій групі - 7,1 \pm 0,3 місяці, тобто на 3,4 \pm 0,2 місяця менше ($P < 0,01$).

Отже, використання заявленого способу лікування сприяє прискоренню досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії СП і підвищенню її тривалості, що свідчить про досягнення задачі корисної моделі. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає 206 грн. на 1 хворого. Ніяких ускладнень від проведення лікування згідно з заявленим способом, або несприятливих побічних ефектів при введенні імуномаксу не відмічено. Таким чином, заявлений спосіб є корисним для практичної медицини.

Вказані положення можуть бути підкріплені наступними клінічними прикладами використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий С, 52 років. З анамнезу відомо, що він тривалий час (більше 10 років) хворіє на туберкульоз легень і знаходиться на диспансерному обліку в протитуберкульозному диспансері. Вступив до інфекційного стаціонару в зв'язку з виникненням в нього жовтяниці з підозрою на вірусний гепатит. При ретельному вивченні даних анамнезу, проведенні клініко-лабораторного обстеження й УЗД органів черевної порожнини був встановлений клінічний діагноз стеатозу печінки у фазі загострення, зі середньотяжким перебігом хвороби на тлі фіброзно-кавернозного туберкульозу верхньої частки лівої легені. Хворий пред'являв скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, помірну нудоту, тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту в роті, потемнення сечі, жовтяничний колір шкіри й склер. З анамнезу відомо, що хворий С. уже біля 12 років хворіє на туберкульоз верхньої частки лівої легені, неодноразово лікувався в стаціонарі й амбулаторно в умовах обліку диспансеру, отримував повторні курси поліхіміотерапії. Останній діагноз фтизіатра - фіброзно-кавернозний туберкульоз верхньої частки лівої легені. Протягом останніх декілька років страждає також на хронічну патологію печінки у вигляді СП, загострення патологічного процесу відмічається 3-4 рази на рік, переважно після зловживання жирною їжею. Хворий був консультований в обласному гепатологічному центрі, обстежений клініко-імунологічно, біохімічно й інструментально (УЗД), йому встановлено діагноз стеатозу печінки.

Теперішнє загострення СП виникло на другий день після вживання з приводу дня народження значної кількості алкогольних напоїв і жирної їжі. Відмічав з'явлення нудоти, потім виникла загальна слабкість, нездужання, потемніла сеча. На третю добу з початку загострення стеатозу відмітив жовтяничний колір склер, на четверту добу з'явилася жовтяничність шкіри обличчя й тулуба. Після з'явлення жовтяниці звернувся до лікаря, яким був направлений для подальшого обстеження й лікування в інфекційний стаціонар з підозрою на вірусний гепатит.

При огляді: загальний стан хворого С. середньотяжкий. Шкіра й склери помірно жовтяничні. Над легеньми зліва при аускультатії відмічається значна кількість сухих хрипів, особливо в підлопатковій ділянці, при перкусії - притуплення перкуторного звуку в верхніх відділах лівої легені. Серце - тони ритмічні, приглушені. Пульс 80 уд./хв., ритмічний, задовільних якостей. АТ 125/85 мм рт. ст. Температура тіла 37,4 °С Живіт м'який, при пальпації помірно чутливий в правому підребер'ї. Печінка виступає на 4-5 см з-під краю реберної дуги, її поверхня гладка, консистенція помірно щільна, край заокруглений, чутливий при пальпації. Селезінка виступає на 1 см з-під реберного краю, еластична, помірно чутлива при пальпації. Сеча темно-жовтого кольору, піна на ній жовта.

Ан. крові загальний: Ер. - $3,6 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 125 г/л, Л - $4,7 \cdot 10^9/л$, е - 2, п - 4, с - 52, л - 37, м - 5;

ШОЕ - 18 мм/год. Ан. сечі: щільність - 1017, виявлений уробілін і білірубін. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний 61,9 мкмоль/л, прямий - 12,1 мкмоль/л, непрямий - 49,8 мкмоль/л, тимолова проба - 9,4 од, АлАТ - 2,47 ммоль/г·л, АсАТ - 1,53 ммоль/г·л. При імунологічному обстеженні методом ІФА серологічні маркери гепатитів В, С і D відсутні. За даними УЗД органів черевної порожнини - печінка збільшена в розмірах, підвищеної ехоцильності, з нерівномірною ехоструктурою у вигляді "ніздрюватості". За даними рентгенологічного обстеження - наявність фіброзу й двох каверн розмірами 2х3 см та 1,5х2 см у верхній частці лівої легені.

Клінічний діагноз: стеатоз печінки у фазі загострення, середньотяжкий перебіг, на тлі фіброзно-кавернозного туберкульозу лівої легені, МБТ+.

Діагноз СП підтверджений морфологічно. При біопсії печінки з наступним гістологічним вивченням біоптатів було встановлено, що балочна будова печінкової тканини збережена, відмічається помірна проліферація купферовських клітин. Гепатоцити з зернистою цитоплазмою, відмічається інтенсивна жирова інфільтрація паренхіми печінки, переважно дрібнокрапельного характеру. У значної кількості клітин печінки виявлені жирові вакуолі. У портальних трактах - помірна проліферація зі слабо вираженим склерозом і незначною лімфоцитарною інфільтрацією. Заключення патологоанатома: виражена жирова дистрофія печінки.

У зв'язку з встановленням діагнозу загострення СП, хворому С. призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме - кверцетин по 0,02 г тричі на добу, антраль по 0,2 г тричі на добу й імуномакс внутрішньом'язово по 200 ОД 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль і потім ще 5 ін'єкцій цього препарату по 200 ОД через день.

Під впливом проведеного лікування загальний стан і самопочуття хворого С. суттєво поліпшилися. На третю добу від початку лікування покращився апетит, зникли нудота, загальна слабкість і нездужання, на четверту добу - тяжкість у правому підребер'ї, на п'яту - жовтяниця, сеча вже була нормального кольору, нормалізувалася працездатність. Тривалість збереження гепатомегалії й значної щільності печінки при пальпації склала 12 діб, субіктеричності склер - 9 діб і спленомегалії - 8 діб. При біохімічному обстеженні на 12-ту добу від початку лікування: білірубін загальний - 15,8 мкмоль/л, прямий білірубін - 2,6 мкмоль/л, непрямий - 13,2 мкмоль/л, тимолова проба - 2,5 од, АлАТ - 0,44 ммоль/г·л, АсАТ - 0,35 ммоль/г·л. Отже, на 12-ту добу від початку проведення лікування згідно до заявленого способу, у хворого С. досягнута стійка клініко-біохімічна ремісія. За даними диспансерного обстеження протягом 1 року була встановлена тривалість досягнутої ремісії, загострень патологічного процесу за цей період відмічено не було.

Приклад 2.

Хвора В., 46 років, хворіє на фіброзно-кавернозний туберкульоз верхньої частки правої легені протягом останніх 7 років. Неодноразово лікувалася амбулаторно й в стаціонарі, отримувала повторні курси поліхіміотерапії. Останні три

роки відмічає періодично виникаючу тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту в роті, іноді потемнення сечі, з'явлення субіктеричності склер. Консультувана лікарем гепатологом в обласному гепатологічному центрі, після додаткового імунологічного та інструментального (УЗД) обстеження встановлений діагноз стеатозу печінки.

Останнє загострення патологічного процесу в печінці відмічено біля тижня тому, після вживання значної кількості жирної їжі. Виникла гіркота в роті, посилилася загальна слабкість, нездужання, потім з'явилася тяжкість у правому підребер'ї, потемнення сечі, виникла жовтяниця шкіри обличчя й склер, зник апетит. При огляді: загальний стан хворої середньотяжкий, в легенях справа в підлопаткової ділянці - значна кількість сухих хрипів. Тони серця ритмічні, помірно приглушені. Пульс 85 уд./хв., ритмічний, задовільних якостей. АТ 130/80 мм рт. ст. Живіт м'який, при пальпації помірно чутливий в правому підребер'ї. Печінка збільшена, виступає на 5-6 см з-під реберного краю, помірно чутлива при пальпації. Печінковий край тупий, заокруглений, помірно чутливий. Селезінка - по краю реберної дуги. Склери й шкіра жовтяничні.

Ан. крові загальний: Ер. - $3,2 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 122 г/л, Л. - $6,6 \cdot 10\%$, е - 1, п - 4, с - 58, л - 33, м - 4; ШОЕ - 24 мм/год. Ан. сечі загальний: відносна щільність 1023, виявлений уробілін і білірубін. При біохімічному обстеженні крові встановлено такі показники: білірубін загальний - 63,4 мкмоль/л, прямий - 13,6 мкмоль/л, непрямий - 49,8 мкмоль/л, тимолова проба - 9,8 од, АлАТ - 2,63 ммоль/г·л, АсАТ - 1,68 ммоль/г·л. При імунологічному обстеженні серологічні маркери гепатитів В, С і D не виявлені. За даними УЗД - печінка збільшена в розмірах, її ехогенність нерівномірна, встановлені сонографічні ознаки стеатозу печінки.

Клінічний діагноз: стеатоз печінки середньої тяжкості у фазі загострення, на тлі фіброзно-кавернозного туберкульозу верхньої частки правої легені.

Хворій було призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме кверцетин по 0,02 г 4 рази на добу, антраль по 0,2 г тричі на добу протягом 20 діб та імуномакс внутрішньом'язово по 200 ОД 1 раз на добу протягом 7 діб поспіль і потім ще 10 ін'єкцій цього препарату по 200 ОД через день.

При динамічному обстеженні хворої В. було встановлено, що під впливом проведеного лікування як самопочуття, так і загальний стан її суттєво покращилися. На третю добу з початку лікування зникла нудота, суттєво зменшилися інші диспепсичні симптоми, на четверту добу - зникли загальна слабкість, нездужання й тяжкість у правому підребер'ї, ліквідувалися всі диспепсичні прояви, покращився апетит. На п'яту добу з початку лікування практично зникла жовтяниця. Тривалість збереження гепатомегалії склала 14 діб, значної щільності печінки при пальпації - 13 діб, субіктеричності склер - 11 діб.

Повторне біохімічне обстеження на 12-ту добу з початку проведення лікування дозволило встановити практично повну нормалізацію біохімічних показників - зниження рівня загального білірубіну до 17,9 мкмоль/л, прямого - до 3,0 мкмоль/л, непрямого - до 14,9 мкмоль/л, тимолової проби - до 3,0 од., АлАТ - до 0,51 ммоль/г·л, АсАТ - до 0,47 ммоль/г·л.

Стійка клініко-біохімічна ремісія у хворої В. досягнута на 14-ту добу з початку проведення лікування. Диспансерне обстеження протягом 1 року дозволило встановити тривалість повноцінної ремісії протягом усього терміну диспансерного нагляду. Загострень патологічного процесу в печінці весь цей період не відмічено, загальний стан гепатобіліарної системи й самопочуття хворої зберігалися задовільними.

Отже, отримані дані свідчать про високу ефективність заявленого способу лікування стеатозу печінки у хворих на туберкульоз і його перспективність для використання в клінічній практиці. Оскільки використання заявленого способу сприяє скороченню терміну лікування хворих і підвищенню тривалості ремісії патологічного процесу в печінці, спосіб корисний для практичної медицини. Не відмічено ніяких побічних ефектів або ускладнень від використання заявленого способу. Він не потребує дефіцитних або коштовних ліків. Усі препарати, що використовуються при його здійсненні, є в достатній кількості в аптечній мережі України. Отже, отримані дані дають підставу для рекомендацій по широкому використанню заявленого способу лікування СП у хворих на туберкульоз у клінічній практиці.