



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **34810** (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) u200803138

(22) 12.03.2008

(24) 26.08.2008

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

(72) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA,
СОЦЬКА ЯНА АНАТОЛІЇВНА, UA, САНЖАРЕВСЬКА
ІРИНА ВАСИЛІВНА, UA, АНДРОСОВ ЄВГЕН
ДМИТРОВИЧ, UA

(73) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA,
СОЦЬКА ЯНА АНАТОЛІЇВНА, UA, САНЖАРЕВСЬКА
ІРИНА ВАСИЛІВНА, UA, АНДРОСОВ ЄВГЕН
ДМИТРОВИЧ, UA

2

(57) 1. Спосіб профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на неалкогольний стеатогепатит, що включає введення антиоксидантів (аскорбінової кислоти та токоферолу ацетату) і глутаргіну, який **відрізняється** тим, що додатково як гепатозахисний препарат вводять антраль.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що антраль вводять усередину по 0,2 г 3 рази на день протягом 15-20 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

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

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 у теперішній час усе більшу увагу привертає патологія печінки не вірусного й неалкогольного генезу, і понад усього неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Вважають, 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 виникають внаслідок індукції в організмі окислювального стресу. Незважаючи на прогрес у вивченні механізмів формування НАСГ, залишається недостатньо ефективною профілактика

Існує спосіб профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ, що передбачає призначення раціональної дієти, полівітамінів, гепатопротекторів рослинного походження, зокрема сілібору або карсилу, виходячи з їхнього позитивного впливу на стан печінки [Подимова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. - 3-е изд. - М.: Медицина, 1998. - 704 с.].

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 антиоксидантів - аскорбінової кислоти й вітаміну Е (токоферолу 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 покращання показників ліпопероксидації й зменшення термінів подальшого прогресування патологічного процесу в печінці, але все ж таки в 15-20 % випадків патологічний процес у паренхімі печінки хворих з НАСГ прогресує, що сприяє розвитку фіброзу або навіть цирозу цього органа.

Тому було запропоновано проведення комбінованого лікування хворих на НАСГ, спрямованого на попередження подальшого прогресування патологічного процесу в печінці, з використанням поряд з антиоксидантами (вітамінами С і Е) також гепатопротекторних препаратів, зокрема есенціале Н [Харченко Н.В., Коруля І.А. Ефективність препарату есенціале Н при неалкогольному стеатогепатиті // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 5. - С. 46-49].

Однак встановлено, що есенціале Н неефективне при наявності у хворих синдрому внутрішньопечінкового холестазу, у той час як у 20-30% хворих з НАСГ цей синдром має місце. Тому був

(13) **U**

(11) **34810**

(19) **UA**

запропонований спосіб профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ шляхом введення їм гепатозахисного препарату глутаргіну, який також володіє антиоксидантним і детоксикуючим ефектами [Позитивне рішення про видачу деклараційного патенту України на корисну модель стосовно заявки № 200714302 від 19.12.2007. - МПК (2006) А61К36/00, А61К45/00. - Спосіб профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на неалкогольний стеатогепатит].

Цей спосіб найбільш ефективний з відомих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що в низці хворих на НАСГ все ж таки ще відмічається збереження суттєвих зсувів деяких біохімічних і імунологічних показників, які вказують на наявність порушень функціонального стану печінки й вторинного імунодефіциту та можливість подальшого прогресування патологічного процесу у печінці осіб з даною патологією.

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 додаткового введення хворим з НАСГ в якості гепатозахисного препарату антралю.

Антраль - це оригінальний вітчизняний препарат, створений на основі координаційного сполучення алюмінію з амінокарбоною кислотою, який характеризується вираженими гепатопротекторними властивостями, що пов'язано з його антиоксидантними й мембраностабілізуючими ефектами, а також імунокорегуючою, протизапальною й анальгезуючою дією [дивись, наприклад, джерело: Фролов В.М., Григорьева А.С. Антраль - ефективний препарат для лікування захворювань печені // Український медичний часопис. - 2003. - №. 2 (34) - С 65-68].

Пропозиція щодо використання антралю 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 антраль виявляє чітко виражений позитивний ефект при ураженнях печінки невірусного й неалкогольного генезу, у тому числі й при наявності холестатичного синдрому, який нерідко зустрічається в цих пацієнтів, що важливо для клінічної практики. Зокрема, антраль 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 антралю 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, глутаргін внутрішньовенно у вигляді 4% розчину по 20-30 мл 2 рази на день протягом 5-7 діб поспіль, а після покращання функціонального стану печінки й зниження проявів "метаболічного" токсикозу продовжують введення глутаргіну усередину по 2 пігулки (0,5 г) 3-4 рази на добу протягом 3-4 тижнів поспіль, і додатково - гепатозахисний препарат антраль усередину по 0,2 г 3 рази на день протягом 15-20 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Лабораторними критеріями ефективності призначення антралю є зниження рівня загального й прямого білірубіну, показника тимолової проби, активності амінотрансфераз (АлАТ й АсАТ), нормалізація кількості CO_3^+ -клітин (Т-лімфоцитів), CD_4^+ -лімфоцитів (Т-хелперів) й імуnoreгуляторного індексу Th/Ts (коефіцієнт CD_4/CD_8), зниження рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), зокрема, найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S) фракцій, що свідчить про відновлення біохімічного й імунологічного гомеостазу. Саме сполучення введення антиоксидантів, глутаргіну й антралю сприяє патогенетично позитивним зсувам вищезгаданих лабораторних показників, а в клінічному аспекті проблеми - досягнення 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 антралю були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій кратності введення антралю в хворих з НАСГ забезпечується максимальне зниження рівня загального й прямого білірубіну, показника тимолової проби, активності АлАТ й АсАТ, нормалізація кількості CB_3^+ -клітин, CD_4^+ -лімфоцитів та імуnoreгуляторного індексу Th/Ts, зниження рівня ЦІК, зокрема найбільш патогенних середньомолекулярних імунних комплексів. Отже новими є як сама комбінація препаратів (антиоксидантів, глутаргіну й антралю), яка нами вперше використовується для профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАСГ, так і схема застосування антралю при даній патології.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з НАСГ: основна (63 особи), якій проводили профілактику прогресування патологічного процесу в печінці згідно заявленого способу, і група зіставлення (86 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 антралю 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 й 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 слабості, нездужання, дратівливості, дифузного головного болю, зниження апетиту, порушень сну, свербіжу шкіри, нудоти, чутливості печінки при пальпації, гепатомегалії, субіктеричності склер і шкіри, значної обкладеності язика білим або жовтуватим брудним нальотом, потемнінням сечі, в окремих випадках - помірно вираженої жовтяниці (таблиця 1).

Таблиця 1

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

Клінічні ознаки	Основна група (n=63)	Група зіставлення (n=86)	P
Тривалість збереження (діб):			
загальної слабкості	4,1 \pm 0,2	5,4 \pm 0,2	<0,05
нездужання	4,5 \pm 0,2	7,8 \pm 0,4	<0,05
дратівливості	3,7 \pm 0,2	7,0 \pm 0,3	<0,05
головного болю	3,1 \pm 0,1	5,7 \pm 0,3	<0,05
зниження апетиту	3,6 \pm 0,2	6,3 \pm 0,3	<0,05
порушень сну	4,2 \pm 0,2	7,9 \pm 0,4	<0,01
тяжкості в правому підребер'ї	5,8 \pm 0,3	9,5 \pm 0,5	<0,01
свербіжу шкіри	8,3 \pm 0,4	11,6 \pm 0,6	<0,05
нудоти	3,2 \pm 0,2	5,9 \pm 0,3	<0,05
чутливості печінки при пальпації	7,8 \pm 0,4	11,1 \pm 0,6	<0,05
гепатомегалії	9,4 \pm 0,6	13,5 \pm 0,8	<0,05
субіктеричності склер і шкіри	7,0 \pm 0,3	10,3 \pm 0,5	<0,01
обкладеності язика нальотом	8,1 \pm 0,4	11,4 \pm 0,7	<0,05
потемніння сечі	5,3 \pm 0,3	8,7 \pm 0,4	<0,05

З таблиці 1 видно, що в основній групі хворих із загостренням НАСГ, яка отримувала профілактику прогресування патологічного процесу в печінці у відповідності до заявленого способу, відмічалася суттєве скорочення тривалості збереження клінічних проявів захворювання - загальної слабості (у середньому на 1,3 \pm 0,1 доби), нездужання (на 3,3 \pm 0,2 доби), дратівливості (на 3,3 \pm 0,2 доби), головного болю (на 2,6 \pm 0,1 доби), зниження апетиту (на 2,7 \pm 0,1 доби), порушень сну (на 3,8 \pm 0,2 доби), тяжкості в правому підребер'ї 3,7 \pm 0,2 доби), свербіжу шкіри на 3,3 \pm 0,2 доби), нудоти (на 2,7 \pm 0,1 доби), чутливості печінки при пальпації (на 3,3 \pm 0,2 доби), гепатомегалії (на 4,1 \pm 0,3 доби), субіктеричності склер і шкіри (на 3,3 \pm 0,2 доби), значної обкладеності язика нальотом (на 3,3 \pm 0,2 доби), потемніння сечі (на 3,4 \pm 0,2 доби). Отже, під впливом заявленого способу прискорювалося досягнення клінічної ремісії НАСГ. У середньому повноцінна клінічна ремісія захворювання досягалася в основній групі на 7,6 \pm 0,3 добу від початку введення комбінації антиоксидантів, глутаргіну й антраляу.

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 12,5 \pm 0,4 добу, тобто в 1,64 рази пізніше, ніж в основній групі. Отже, заявлений спосіб профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ сприяє ліквідації симптоматики загострення хвороби й 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 у сироватці, 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 комбі-

нації антиоксидантів, глутаргіну й антраю, відмічена чітко виражена позитивна динаміка біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки (таблиця 2).

Дійсно, в основній групі хворих із НАСГ, яка отримувала профілактику згідно до заявленого способу, 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, які характеризують функціональний стан печінки ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Основна група (n=63)	Група зіставлення (n=86)	P
Білірубін (мкмоль/л) загальний	8,5-20,5	$39,6 \pm 0,5^{***}$ $18,6 \pm 0,3$	$40,4 \pm 0,6^{***}$ $25,5 \pm 0,4^{**}$	$> 0,05$ $< 0,01$
	2,2 - 4,5	$25,4 \pm 0,4^{***}$ $3,1 \pm 0,2$	$26,1 \pm 0,5^{***}$ $6,3 \pm 0,3^{**}$	$> 0,05$ $< 0,01$
АлАТ (ммоль/г-л)	0,1-0,68	$2,87 \pm 0,21^{***}$ $0,45 \pm 0,03$	$2,77 \pm 0,19^{***}$ $1,12 \pm 0,05^{**}$	$> 0,05$ $< 0,01$
АсАТ (ммоль/г-л)	ОД -0,54	$2,23 \pm 0,32^{***}$ $0,37 \pm 0,04$	$2,13 \pm 0,26^{***}$ $0,75 \pm 0,06^{**}$	$> 0,05$ $< 0,01$
Тимолова проба (ОД.)	0-5	$14,6 \pm 0,28^{***}$ $3,8 \pm 0,05$	$14,9 \pm 0,31^{***}$ $6,3 \pm 0,07^{**}$	$> 0,05$ $< 0,01$

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 й групі зіставлення.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих із загостренням НАСГ, що обумовлювало прискорення

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-лімпопенією, зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів ($CD4^+$) й імунорегуляторного 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=63)	Група зіставлення (n=86)	P
$CD3^+$, %	$69,2 \pm 2,2$	$51,6 \pm 1,3^{**}$ $68,7 \pm 1,1$	$52,5 \pm 1,7^{**}$ $61,4 \pm 1,0^*$	$> 0,05$ $< 0,05$
$CD4^+$, %	$45,5 \pm 1,5$	$35,7 \pm 1,1^{**}$ $46,2 \pm 1,5$	$36,2 \pm 1,2^{**}$ $40,3 \pm 1,4$	$> 0,05$ $< 0,05$
$CD8^+$, %	$21,8 \pm 1,1$	$22,3 \pm 1,1$ $22,8 \pm 0,8$	$21,4 \pm 1,0$ $22,5 \pm 0,9$	$> 0,05$ $> 0,05$
$CD4/CD8$	$2,09 \pm 0,02$	$1,59 \pm 0,06^{**}$ $2,06 \pm 0,06$	$1,67 \pm 0,05^{**}$ $1,84 \pm 0,05^*$	$> 0,05$ $< 0,01$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,02$	$3,23 \pm 0,12^{***}$ $2,04 \pm 0,07$	$3,32 \pm 0,13^{***}$ $2,35 \pm 0,08^*$	$> 0,05$ $< 0,05$
(11S-19S), г/л	$0,68 \pm 0,02$	$1,5 \pm 0,08^{***}$ $0,75 \pm 0,03$	$1,43 \pm 0,07^{***}$ $0,98 \pm 0,09^*$	$> 0,05$ $< 0,01$

Повторне обстеження хворих, які були під наглядом, дозволило встановити, що в основній групі

яка отримувала профілактику згідно із заявленим способом, тобто отримувала антиоксиданти,

глутаргін та антраль, 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 ЦГК 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 відмічалася 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 $8,9 \pm 0,5$ місяця, тоді як у групі зіставлення - тільки $6,4 \pm 0,3$ місяця, тобто в 1,4 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 С, 36 років, будівельник, знаходиться на диспансерному обліку протягом останніх 4 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 середньо-тяжкий, 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. - $4,0 \cdot 10^{12}/л$, Нб - $120 г/л$, Л. - $6,4 \cdot 10\%$, е - 3, п - 4, с - 66, л - 24, м - 3; ШОЕ - 14 мм/год. Ан. сечі - наявність білірубину й уробіліну. Ан. крові біохімічний: білірубін загальний - $39,7 мкмоль/л$, прямий - $25,6 мкмоль/л$, АЛАТ - $2,73 ммоль/год.л$, АсАТ - $2,11 ммоль/год.л$, тимолова проба - 14,1 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, а саме антиоксиданти (аскорбінову кислоту й токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах, глутаргін внутрішньовенно у вигляді 4% розчину по 20 мл 2 рази на день протягом 5 днів поспіль, а після покращання функціонального стану печінки й зниження проявів "метаболічного" токсикозу продовжують введення глутаргину усередину по 2 пігулки (0,5 г) 3 рази на добу протягом 3 тижнів поспіль, і додатково - гепатозахисний препарат антраль усередину по 0,2 г 3 рази на день протягом 15 днів поспіль.

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 днів, значне обкладення язика брудним білим нальотом - 9 днів, потемніння сечі - 6 днів, свербіж шкіри - 7 днів. Гепатомегалія відмічалася протягом 10 днів від початку лікування, чутливість печінки при пальпації - 9 днів. Самопочуття хворого та його загальний стан повністю нормалізувалися протягом двох тижнів.

При повторному вивченні біохімічних показників на 16 добу від початку лікування (після завершення курсу введення антраля) отримані такі результати: білірубін загальний - $18,4 мкмоль/л$, прямий - $3,7 мкмоль/л$, АЛАТ - $0,46 ммоль/год.л$, АсАТ - $0,35 ммоль/год.л$, тимолова проба - 3,7 од. Таким чином до 16-тої доби від початку профілактики була досягнута повна клініко-біохімічна ремісія стеатогепатиту.

Проведення імунологічного обстеження дозволило встановити, що до початку профілактики імунограма хворого С. характеризувалася наявністю Т-лімфопенії (52 %), зниженням кількості Т-хелперів (35 %) та імунорегуляторного індексу Th/Ts (1,67), підвищенням рівня ЦГК ($3,18 г/л$) і фракції середньомолекулярних імунних комплексів ($1,36 г/л$).

Після проведення хворому С. профілактики прогресування патологічного процесу у печінці згідно із заявленим способом, повторне імунологічне обстеження дозволило встановити підвищення кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$) у крові до 69% і субпопуляції Т-хелперів ($CD4^+$) до 46%, коефіцієнту Th/Ts ($CD4/CD8$) до 2,05, зниження рівня ЦГК у сироватці до $1,92 г/л$ і абсолютної кількості середньомолекулярної фракції імунних комплексів до $0,73 г/л$. Таким чином у хворого С. відмічена нормалізація вивчених імунологічних показників. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість досягнутої клініко-біохімічної ремісії НАСГ протягом усього часу диспансеризації. Загальний стан хворого С. в цей період був

задовільний, загострень патологічного процесу не відмічалось.

Приклад 2.

Хвора 3., 48 років, знаходиться під диспансерним наглядом протягом останніх 5 років з діагнозом неалкогольного стеатогепатиту. Загострення гепатиту відмічаються 2-3 рази на рік. Останнє загострення виникло 3 доби тому. Скаржитися 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 90 уд/хв., ритмічний, задовільних якостей. АТ 135/70 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. - $3,62 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 135 г/л, Л. - 6,1-10%, е - 2, п - 4, с - 67, л - 24, м - 2; ШОЕ - 17 мм/год. Ан. сечі - виявлена наявність білірубину й уробіліну. Ан. крові біохімічний: білірубін загальний - 40,7 мкмоль/л, прямий - 26,8 мкмоль/л, АлАТ - 2,86 ммоль/год·л, АсАТ - 2,21 ммоль/год·л, тимолова проба - 15,1 од. Дані сонографічного дослідження: відмічається збільшення печінки й нерівномірність її ехощільності.

Клінічний діагноз: неалкогольний стеатогепатит у фазі загострення, середньо-тяжкий перебіг.

Хворій призначено лікування згідно із заявленим способом - антиоксиданти (аскорбінова кислота та токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах, 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 і антраль усередину по 0,2 г 3 рази на день протягом 20 днів поспіль.

Обстеження в динаміці дозволило встановити, що під впливом заявленого способу профілактики прогресування патологічного процесу в 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 присмак у роті зникли на шосту добу профілактичного лікування, тяжкість у правому підребер'ї - на сьому добу. Жовтяниця склер і субіктеричність шкіри ліквідувалися на 8-ту добу, обкладення язика брудним білим нальотом - 11 добу. Гепатомегалія зберігалася протягом 10 днів, чутливість печінки при пальпації - 9 днів, потемніння сечі - 5 днів, свербіж шкіри - 6 днів. У цілому загальний стан хворої і її самопочуття нормалізувалися до 20 доби від початку профілактики прогресування патологічного процесу в печінці.

При повторному вивченні біохімічних показників було встановлено, що на 21-ту добу від початку профілактики прогресування патологічного процесу у печінці нормалізувалися рівень загального

білірубину (19,3 мкмоль/л), та його пряма фракція (3,2 мкмоль/л), знизилась активність амінотрансфераз сироватки до норми - АлАТ (0,54 ммоль/год·л) й АсАТ (0,41 ммоль/год·л), нормалізувався показник тимолової проби (4,1 од.). Отже, до 21-тої доби від початку профілактики прогресування патологічного процесу у печінці була досягнута стійка повноцінна клініко-біохімічна ремісія.

Проведення імунологічного обстеження хворої 3. дозволило встановити, що до початку проведення профілактики, у період загострення НАСГ, імунограма характеризувалася наявністю Т-лімфопенії (49%), зниженням кількості Т-хелперів (33%) та імунорегуляторного індексу (1,6), підвищенням рівня ЦІК у сироватці (3,34 г/л) і фракції середньомолекулярних імунних комплексів (1,47 г/л).

Після проведення хворій 3. профілактики прогресування патологічного процесу в печінці згідно із заявленим способом, повторне імунологічне обстеження дозволило встановити в цій хворій чітку позитивну тенденцію щодо динаміки імунологічних показників. Кількість Т-лімфоцитів підвищилася до 68%, рівень субпопуляції Т-хелперів ($CD4^+$) до 44%, коефіцієнт $CD4/CD8$ (Th/Ts) до 2,07. При цьому рівень ЦІК у сироватці крові знизився до 2,02 г/л, а вміст середньомолекулярної фракції - до 0,78 г/л. Отже, у хворій 3. під впливом заявленого способу профілактики прогресування патологічного процесу в печінці відмічена практично повна нормалізація вивчених імунологічних показників.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість досягнутої клініко-біохімічно-імунологічної ремісії НАСГ. Загальний стан хворої 3. та її самопочуття були задовільними, увесь 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. Антиоксиданти (аскорбінова кислота та токоферолу ацетат), глутаргін і антраль є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступні за ціною. Умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 205 грн. на 1 хворого із загостренням НАСГ. При застосуванні заявленого способу не було виявлено ніяких небажаних побічних ефектів, введення вказаних препаратів добре переноситься хворими, вони не викликають алергічних реакцій. Тому можна рекомендувати поширене використання заявленого способу в клінічній практиці терапевтичних та гастроентерологічних відділень лікувально-профілактичних закладів.

