



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **64824** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 36/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПИЛОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

1

2

(21) u201103240

(22) 21.03.2011

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) СОКОЛОВА НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА, СОЦЬКА ЯНА АНАТОЛІЇВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(73) СОКОЛОВА НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА, СОЦЬКА ЯНА АНАТОЛІЇВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(57) 1. Спосіб медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі хронічного обструктивного захворювання легень пилової етіології, що включає введення гепатозахисних та імуноактивних препара-

тів, який **відрізняється** тим, що як гепатозахисний препарат вводять альфа-ліпон, а як імуноактивний засіб - бронхіпрет.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що альфа-ліпон вводять спочатку внутрішньовенно в дозі 600 мг протягом 10-20 днів, а потім усередину в тій же дозі один раз на добу, уранці, протягом 2-4 місяців поспіль.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що бронхіпрет вводять по 50-60 крапель 3 рази на день протягом першого тижня медичної реабілітації, потім по 25-30 крапель 3 рази на день ще 2-3 тижня, в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель належить до медицини, а саме до гепатології, пульмонології й клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням за останні роки в усьому світі, особливо в умовах великих промислових регіонів, у тому числі в Донбасі, зі значним рівнем забруднення оточуючого середовища відходами й викидами промислових підприємств, захворюваності на хронічну патологію печінки, досить значну питому вагу в структурі якої займає стеатогепатит (стеатоз печінки, який трансформується у неалкогольний стеатогепатит), що призводить до зниження якості життя хворих і скорочує його термін. Важливу роль у трансформації стеатозу печінки в неалкогольний стеатогепатит мають порушення метаболізму, що виникають при хронічних запальних процесах, зокрема при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) пилової етіології, яке є одним з найбільш розповсюджених патологічних процесів органів дихання неспецифічного характеру, особливо серед мешканців промислових регіонів України, та яке обумовлено як безпосередньо негативною дією поллютантів на бронхолегеневу систему, так і опосередковано, за рахунок пригнічення ксенобіотиками локальної імунної системи органів дихання. При коморбідній патології печінки й органів дихан-

ня можливе взаємне обтяження цих патологічних станів, що пов'язано із взаємним посиленням негативного впливу на стан регулюючих систем, у тому числі імунної, нервової й ендокринної. Тому питання розробки патогенетично обґрунтованих способів медичної реабілітації поєданого перебігу уражень печінки й бронхолегеневої системи важливі для клінічної практики.

Існує спосіб медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології шляхом введення препаратів з гепатозахисною й імуномодулюючою дією, зокрема гепабене (Булгаков С.А. Препарат гепабене в терапії захворювань гепатобіліарної системи / С.А. Булгаков // Фарматека. - 2009. - № 13. - С. 34-37).

Однак, у значної частини хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології цей спосіб не забезпечує нормалізації імунологічних показників і ліквідацію клінічних проявів ураження печінки.

Відомий також спосіб медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології, що включає призначення імуноактивних препаратів, зокрема тималіну (Бялик Й.Б., Черненко С.О., Петренко В.М. Резерви покращання результатів терапії у хворих на хронічний бронхіт пилової етіології // Український пульмонологічний журнал. - 2010. - № 1. - С. 43-46).

(13) **U**  
(11) **64824**  
(19) **UA**

Але при використанні й цього способу у деяких хворих, переважно з найбільш вираженим імунodefіцитним станом, ще залишаються зсуви імунних показників, що характеризують наявність вторинного імунodefіциту.

Тому був запропонований спосіб медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології, який передбачає введення водночас гепатозахисних та імуноактивних препаратів, зокрема тимогену й есенціале Н (Соцька Я.А., Соколова Н.А. Оптимізація лікування хворих на стеатогепатит, поєднаний з хронічним бронхітом пилової етіології // Актуальні проблеми імунотерапії інфекційних хвороб: матер. наук-практ. конф. з міжнародною участю. - Суми, 2010. - С. 68-72).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний як прототип.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих, особливо з більш тривалим перебігом стеатогепатиту й ХОЗЛ пилової етіології, указаний спосіб не забезпечує повністю нормалізацію функціонального стану печінки й імунологічних показників, що в подальшому викликає загострення хронічної патології цього органу або бронхолегеневої системи.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності відомого способу медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології шляхом введення їм як гепатозахисного препарату альфа-ліпону й імуноактивного засобу - бронхіпрету.

Альфа-ліпон ( $\alpha$ -ліпоева кислота) виступає як коензим в окислювальному декарбоксилюванні  $\alpha$ -кетокислот у циклі Кребса.  $\alpha$ -Ліпоева кислота існує в двох біологічно активних формах (окисненій та відновленій) дисульфідній (ліпоева кислота) і дитіоловій (дигідроліпоева кислота). У ході окислювально-відновних реакцій обидві форми перетворюються одна в одну, перехвачують гідроксильні й пероксильні радикали, а також хлорнуватисту кислоту, зв'язують іони заліза й міді. Обом формам притаманні антиоксидантні й антиоксидантні властивості.  $\alpha$ -Ліпоева кислота приймає участь в регуляції вуглеводного й ліпідного обміну (сприяє зниженню вмісту глюкози в крові й накопиченню глікогену в печінці, впливає на обмін холестерину в організмі), покращує функцію печінки (гепатопротекторна, антиоксидантна, дезінтоксикаційна дії). Вміст  $\alpha$ -ліпоевої й дигідроліпоевої кислоти в організмі незначний, але при введенні, як лікувального засобу, вони здатні поновлювати інші антиоксиданти, зокрема, при цукровому діабеті. У хворих з цією патологією  $\alpha$ -ліпоева кислота знижує резистентність до інсуліну й інгібує розвиток периферичної нейропатії. Альфа-ліпон випускається ЗАТ "Київський вітамінний завод".

Бронхіпрет - належить до фармакотерапевтичної групи засобів, що застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Сумісна наявність екстрактів чебрецю і плюща у складі препарату обумовлюють фармакологічні властивості бронхіпрету. Бронхіпрет володіє дезінфікуючою, антисептичною і відхаркувальною дією, заспокоює кашель та покращує відділення харкотиння.

Наша пропозиція щодо включення альфа-ліпону й бронхіпрету до лікувального комплексу при медичній реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, що альфа-ліпон й бронхіпрет при спільному введенні пацієнтам оказують взаємний потенціуючий ефект щодо функціонального стану печінки й легень; тому одночасне введення цих препаратів забезпечує нормалізацію клініко-біохімічних та імунологічних показників, а гепатозахисна дія альфа-ліпону в сполученні з бронхіпретом суттєво вища, ніж ефект самого альфа-ліпону.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворому з наявністю стеатогепатиту на тлі ХОЗЛ пилової етіології призначають введення альфа-ліпону спочатку внутрішньовенно в дозі 600 мг протягом 10-20 днів, а потім усередину в тій же дозі один раз на добу, уранці, протягом 2-4 місяців поспіль і бронхіпрету всередину по 50-60 крапель 3 рази на день протягом першого тижня медичної реабілітації, потім по 25-30 крапель 3 рази на день ще 2-3 тижня, в залежності від досягнутого ефекту. При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих з наявністю стеатогепатиту на тлі ХОЗЛ пилової етіології - основна (61 особа) і група зіставлення (58 осіб). Обидві групи хворих були рандомізовані за віком і статтю, тяжкістю перебігу стеатогепатиту й вираженістю ХОЗЛ пилової етіології. Хворим основної групи проводилася медична реабілітація згідно з заявленим способом (гепатозахисний препарат альфа-ліпон та імуноактивний засіб бронхіпрет), хворим групи зіставлення - згідно з способом-прототипом (лише загальноприйняті при терапії стеатогепатиту препарати в середньотерапевтичних дозах згідно Наказу МОЗ України № 385 від 09.06.2006 р. та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"). Обсяг обстеження хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології включав ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, вивчення функціональних проб печінки уніфікованими методами, аналіз вмісту в периферичній крові Т- і В-лімфоцитів ( $CD3^+$  і  $CD22^+$ ), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів ( $CD4^+$ ) і Т-супресорів/кілерів ( $CD8^+$ ) у цитотоксичному тесті за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ), функціонального стану Т-клітин за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом з використанням як мітоген 0,04 % розчин ФГА.

До початку медичної реабілітації хворі обох груп скаржилися на загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності й апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність. При об'єктивному обстеженні в усіх обстежених відмічалася наявність субітеричності або помірної жовтячності склер, а в 96 (80,7 %) - також шкіри, з'являлися поодинокі телеангіоектазії на шкірі тулуба; печінка виступала на 2-3 см з-під реберного краю в 98 (82,4 %), на 4-5 см - у 15 (12,6 %), на 6-7 см - у 6 (5,0 %). Селезінка в 85 (71,4 %) пальпува-

лася по реберному краю нижнім полюсом, у 23 (19,3 %) - виступала на 1-1,5 см, вії (9,2 %) - до 2 см у положенні на спині. У частини хворих виявили слабко позитивні симптоми Кера або Ортнера, причому за даними УЗД у більшості обстежених як супутня патологія мала місце наявність хронічного безкам'яного холециститу у фазі нестійкої ремісії, або дискінезії жовчовивідних шляхів. З інших симптомів досить часто виявляли наявність артеріальної гіпотонії, відносної брадикардії, дихальної аритмії, "мармуровості" долонь і передпліч, похолодання кінцівок, наявність інтенсивного червоного або змішаного дермографізму, що свідчило про дисбаланс вегетативної регуляції, який був властивий більшості хворим на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології. Звертало увагу, що язик у

значної кількості обстежених був густо обкладений брудним білим, жовтуватим або сірим нальотом; в окремих випадках язик був малинового кольору або "лакований" з підкресленими борознами.

При медичній реабілітації альфа-ліпоном і бронхіпретом у більшості хворих основної групи вже через 3-4 дні з початку введення цих препаратів відмічено суттєве покращання загального самопочуття, підвищення емоційного настрою, збільшення апетиту. Через 7-10 днів лікування в більшості обстежених хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології з основної групи скарги на стан здоров'я вже були відсутні, ліквідувалася або суттєво знизилася жовтяниця, відмічена тенденція до нормалізації розмірів печінки й селезінки, (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників у хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології при різних методах медичної реабілітації (%)

Клінічні показники	Частота виявлення симптомів % у групах хворих		Р
	основна (n=61)	зіставлення (n=58)	
Загальна слабкість	$\frac{100 \pm 6,0}{9,9 \pm 1,8}$	$\frac{100 \pm 6,0}{48,3 \pm 4,1}$	$>0,1$ $<0,01$
Нездужання	$\frac{100 \pm 6,0}{10,1 \pm 2,1}$	$\frac{100 \pm 6,0}{44,8 \pm 3,9}$	$>0,1$ $<0,01$
Зниження працездатності	$\frac{100 \pm 6,0}{15,6 \pm 2,4}$	$\frac{100 \pm 6,0}{55,2 \pm 4,3}$	$>0,1$ $<0,01$
Підвищена стомлюваність	$\frac{100 \pm 6,0}{19,7 \pm 2,3}$	$\frac{100 \pm 6,0}{50 \pm 4,2}$	$>0,1$ $<0,01$
Зниження апетиту	$\frac{100 \pm 6,0}{10,8 \pm 2,1}$	$\frac{100 \pm 6,0}{36,2 \pm 3,8}$	$>0,1$ $<0,01$
Наявність жовтяниці або субіктеричності шкіри й склер	$\frac{100 \pm 6,0}{6,3 \pm 1,2}$	$\frac{100 \pm 6,0}{20,7 \pm 2,5}$	$>0,1$ $<0,01$
Гепатомегалія	$\frac{100 \pm 6,0}{14,9 \pm 2,3}$	$\frac{100 \pm 6,0}{27,6 \pm 2,7}$	$>0,1$ $<0,05$
Спленомегалія	$\frac{100 \pm 6,0}{10,5 \pm 2,1}$	$\frac{100 \pm 6,0}{24,1 \pm 2,8}$	$>0,1$ $<0,01$
Артеріальна гіпотонія	$\frac{73,6 \pm 5,5}{3,8 \pm 0,7}$	$\frac{72,4 \pm 5,4}{17,2 \pm 2,5}$	$>0,1$ $<0,01$
Відносна брадикардія	$\frac{61,9 \pm 4,8}{3,1 \pm 0,6}$	$\frac{60,3 \pm 5,0}{15,5 \pm 2,3}$	$>0,1$ $<0,01$
Обкладеність язика	$\frac{84,4 \pm 5,3}{29,1 \pm 4,3}$	$\frac{82,8 \pm 5,4}{69,0 \pm 5,0}$	$>0,1$ $<0,05$

Примітка: у табл. 1 і 2 в чисельнику - показники до початку медичної реабілітації, у знаменнику - наприкінці 3-го тижня з початку медичної реабілітації; колонка Р - показник вірогідності відмінностей між основною групою й групою зіставлення.

У цілому за 2-3 тижні майже в усіх хворих основної групи підвищилася працездатність, нормалізувався апетит та емоційний настрій, зменшилися розміри печінки й селезінки. У групі зіставлення позитивна динаміка клінічних показників була суттєво менше виражена. У цілому за 3 тижні медич-

ної реабілітації наявність вираженої загальної слабкості знизилася в основній групі хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології в 10,1 рази, у групі зіставлення - лише в 2,1 рази; нездужання - відповідно в 9,9 і 2,2 рази, суттєвого зниження працездатності - у 6,4 та 1,8 рази, підвище-

ної стомлюваності - у 5,1 та 2,0 рази, зниження апетиту - у 9,3 і 2,8 рази, жовтяниці або субіктеричності - у 15,9 і 4,8 рази, гепатомегалії - у 6,7 і 3,6 рази, спленомегалії - у 9,5 і 4,1 рази, артеріальної гіпотонії - у 19,4 і 5,8 рази, відносної брадикардії - у 20,0 і 6,4 рази, обкладеності язика брудним білим або сірим нальотом - в 2,9 та 1,5 рази.

Отже, у клінічному плані включення до медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології альфа-ліпону й бронхіпрету сприяє прискоренню ліквідації симптоматики, обумовленої наявністю "метаболічної" інтоксикації (термін проф. Л.Л. Громашевської) і печінкового симптомо-комплексу, який свідчить про загострення стеатогепатиту. У хворих основної групи поступово сформувався оптимістичний настрій на вихід їхнього захворювання, ліквідувалися або значно знизилися вегетативні розлади (мarmorовість кистей рук, передпліч, похолодання кінцівок, тощо), підвищився емоційний тонус, зникли тужливі думки.

Позитивна динаміка клінічного стану хворих співпадала з нормалізацією біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. До початку медичної реабілітації зсуви біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки, в обох групах обстежених були практично однакові (табл. 2). Вони характеризувалися помірною гіпербілірубінемією з підвищенням концентрації прямого білірубину, гіпертрансфераземією, тобто підвищенням активності АлАТ й АсАТ, збільшенням показника тимолової проби. Під впливом медичної реабілітації у хворих основної групи відмічена чітко виражена позитивна динаміка вивчених біохімічних показників: до кінця 3-го тижня з початку медичної реабілітації у хворих, які отримували альфа-ліпон й бронхіпрет, відмічена нормалізація рівня білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз і показника тимолової проби, тоді як у групі зіставлення на цей час ще зберігалися суттєві відхилення від норми.

Таблиця 2.

Динаміка функціональних проб печінки у хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології в залежності від способу медичної реабілітації ( $M \pm m$ )

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих на ХВГС		P
		основна (n=61)	зіставлення (n=58)	
Білірубін (мкмоль/л):				
загальний	15-20,5	$39,1 \pm 2,1$ $17,8 \pm 1,3$	$39,5 \pm 2,2$ $22,2 \pm 1,5$	$>0,1$ $=0,05$
прямий	2,1-3,5	$17,9 \pm 1,2$ $3,6 \pm 0,2$	$18,3 \pm 1,2$ $8,5 \pm 0,3$	$>0,1$ $<0,01$
непрямий	12,6-18,0	$21,3 \pm 1,3$ $13,9 \pm 0,7$	$21,2 \pm 1,3$ $13,7 \pm 0,8$	$>0,1$ $>0,1$
АлАТ (ммоль/год·л)	0,3-0,68	$3,38 \pm 0,11$ $0,59 \pm 0,03$	$3,4 \pm 0,13$ $1,04 \pm 0,05$	$>0,1$ $<0,01$
АсАТ (ммоль/год·л)	0,25-0,54	$2,64 \pm 0,08$ $0,48 \pm 0,03$	$2,71 \pm 0,1$ $0,97 \pm 0,06$	$>0,05$ $<0,01$
Тимолова проба (од.)	0-5	$6,8 \pm 0,05$ $4,1 \pm 0,03$	$6,9 \pm 0,05$ $6,2 \pm 0,05$	$>0,1$ $<0,01$

Слід особливо підкреслити, що концентрація прямого білірубину у хворих основної групи до кінця третього тижня з початку лікування в середньому в 2,4 рази нижче, ніж у хворих групи зіставлення ( $P < 0,01$ ), активність АлАТ - в 1,8 рази ( $P < 0,01$ ), АсАТ - в 2,0 рази ( $P < 0,01$ ) нижче, що свідчить про відновлення функціональних проб печінки у хворих основної групи.

Отже, отримані дані свідчать, що включення альфа-ліпону й бронхіпрету, до комплексу медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології у фазі загострення сприяє прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії хронічної патології печінки. Отримані дані дозволяють вважати доцільним і перспективним вклю-

чення альфа-ліпону й бронхіпрету, до комплексу засобів патогенетичної медичної реабілітації у хворих з цією коморбідною патологією.

До початку проведення медичної реабілітації у хворих обох груп відмічалися суттєві порушення й з боку вивчених імунологічних показників. Так, з боку клітинних показників імунітету виявлені зсуви, що характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих лімфоцитів з фенотипом CD4<sup>+</sup> (Т-хелперів/індукторів), наявністю дисбалансу між основними субпопуляціями Т-лімфоцитів, що обумовлювало зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зменшення показника РБТЛ (табл. 3).

Таблиця 3

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ  
пилової етіології до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		основна (n=61)	зіставлення (n=58)	
CD3 <sup>+</sup> %	69,9±1,6	51,2±1,4**	50,8±1,4**	>0,1
Г/л	1,3±0,03	0,84±0,02**	0,81±0,02**	>0,1
CD4 <sup>+</sup> %	45,5±1,3	32,3±1,3**	31,8±1,2**	>0,1
Г/л	0,84±0,02	0,53±0,03***	0,51±0,03***	>0,1
CD8 <sup>+</sup> %	22,7±0,8	21,2±0,5	21,1±0,6	>0,1
Г/л	0,42±0,01	0,34±0,01*	0,34±0,01*	>0,1
CD4/CD8	2,0±0,03	1,52±0,03***	1,51±0,03***	>0,1
CD22 <sup>+</sup> %	21,6±0,9	21,9±0,6	21,5±0,6	>0,1
Г/л	0,4±0,02	0,36±0,01	0,35±0,01	>0,1
РБТЛ %	68,3±2,2	48,3±1,5***	48,1±1,6***	>0,1.

Примітка: у таблицях 3 й 4 вірогідність розбіжностей відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - при P<0,01, \*\*\* - при P<0,001; колонка Р - показник вірогідності відмінностей між основною групою й групою зіставлення.

Показово, що в цей період обстеження не було відмічено суттєвої різниці як між відповідними відносними, так і абсолютними значеннями вивчених показників клітинної ланки імунітету в основній групі й групі зіставлення (P>0,1), що дозволяє вважати ці групи практично ідентичними в імунологічному плані.

Після проведення курсу медичної реабілітації в основній групі хворих на стеатогепатит на тлі

ХОЗЛ пилової етіології, що отримували альфа-ліпон і бронхіпрет, відмічено суттєве покращання імунологічних показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету, що підтверджувалося ліквідацією Т-лімфопенії, нормалізацією кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4<sup>+</sup>) та імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, підвищенням показника РБТЛ з ФГА (табл. 4).

Таблиця 4

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ  
пилової етіології після завершення медичної реабілітації (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		основна (n=61)	зіставлення (n=58)	
CD3 <sup>+</sup> %	69,9±1,6	68,1±1,3	53,6±1,3**	<0,01
Г/л	1,3±0,03	1,20±0,04	0,91±0,03**	<0,01
CD4 <sup>+</sup> %	45,5±1,3	44,1±1,1	39,4±1,1*	<0,05
Г/л	0,84±0,02	0,78±0,02	0,71±0,02*	<0,05
CD8 <sup>+</sup> %	22,7±0,8	21,7±0,6	21,8±0,6	>0,05
Г/л	0,42±0,01	0,38±0,01	0,40±0,02	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	2,03±0,04	1,78±0,03**	<0,01
CD22 <sup>+</sup> %	21,6±0,9	21,9±0,7	22,0±0,8	>0,05
Г/л	0,4±0,02	0,37±0,01	0,35±0,01	>0,05
РБТЛ %	68,3±2,2	66,2±1,8	59,4±1,6*	<0,05.

У той же час у групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняті засоби з приводу стеатогепатиту, мала місце відносно незначна тенденція до покращання імунологічних показників, тому в більшості випадків їх рівень за період медичної реабілітації підвищувався в суттєво меншому ступені, ніж у пацієнтів основної групи й залишався вірогідно нижче норми. Тому при повторному вивченні імунологічних показників була встановлена суттєва різниця між кількістю CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів (на 14,5 %; P<0,01), CD4<sup>+</sup>-клітин (на 4,7 %; P<0,05), значенням коефіцієнта CD4/CD8 (на 14,1 %; P<0,01) і показника РБТЛ (на 6,8 %; P<0,05) у хворих основної групи й групи зіставлен-

ня (дивись таблицю 4). Це свідчить про патогенетичну ефективність комбінації альфа-ліпону й бронхіпрету, оскільки введення саме цих препаратів сприяє нормалізації вивчених показників клітинного імунітету у хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології.

За даними диспансерного нагляду, після завершення курсу медичної реабілітації згідно з заявленим способом, добрий або задовільний клінічний та імунологічний ефекти зберігалися протягом 5,9±0,4 місяця. Термін досягнутої ремісії стеатогепатиту на тлі ХОЗЛ пилової етіології при загальноприйнятому лікуванні був менш тривалим і скла-

дав у середньому  $4,1 \pm 0,3$  місяця, тобто в 1,4 рази менше, ніж у хворих основної групи ( $P < 0,05$ ).

Отже, отримані дані свідчать, що включення імуноактивного засобу бронхіплету й гепатопротекторного препарату альфа-ліпону до курсу медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, а саме нормалізації показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету. Оскільки при цьому досягається повноцінна тривала ремісія стеатогепатиту й ХОЗЛ використання бронхіплету з метою імунокорекції при лікуванні хворих на цю сполучену патологію є патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним і перспективним.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хвора Б., 50 років, тимчасово не працює, проживає недалеко від металургійного комбінату, страждає на стеатогепатит і хронічний бронхіт протягом останніх 6 років, у зв'язку з чим знаходиться на диспансерному обліку в міському гепатологічному центрі, а також часто звертається за допомогою до пульмонолога й терапевта. Загострення патологічного процесу в печінці відмічає 2-3 рази на рік, раніше неодноразово лікувалася в умовах денного гастроентерологічного стаціонару. При черговому загостренні стеатогепатиту з'явилися скарги на загальну слабкість, нездужання, тяжкість у правому підребер'ї, помірну головну біль, зниження апетиту й працездатності. При об'єктивному обстеженні відмічена наявність субіктеричності склер, гепатомегалії (печінка виступає на 3-4 см із підребер'я), її ущільнення чутливості печінкового краю при пальпації. Язик обкладений густим брудним жовтуватим нальотом. За даними сонографічного обстеження органів черевної порожнини: помірно виражена гепатомегалія, печінка підвищеної лунощільності. Дані біохімічного обстеження: білірубін сироватки загальний -  $37,8$  мкмоль/л, білірубін прямий -  $16,4$  мкмоль/л, АЛАТ -  $3,1$  ммоль/г-л, АСАТ -  $2,4$  ммоль/г-л, тимолова проба -  $6,7$  од. При проведенні додаткового імунологічного дослідження показників периферичної крові хворої Б. було встановлено, що до початку лікування кількість Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ ) складала  $52\%$ , Т-хелперів/індукторів ( $CD4^+$ ) -  $33\%$ , В-лімфоцитів ( $CD22^+$ ) -  $22\%$ , значення імунорегуляторного індексу ( $CD4/CD8$ ) становило  $1,54$ , а показника РБТЛ -  $49\%$ .

Клінічний діагноз: Неалкогольний стеатогепатит, фаза загострення. Хронічний бронхіт пилової етіології.

Виходячи з даного діагнозу, хворій Б. була призначена медична реабілітація у відповідності до заявленого способу, а саме: альфа-ліпон спочатку внутрішньовенно в дозі  $600$  мг протягом  $10$  днів, а потім усередину в тій же дозі один раз на добу, уранці, протягом  $2$  місяців поспіль і бронхіплет по  $50$  крапель  $3$  рази на день протягом першого тижня медичної реабілітації, потім по  $25$  крапель  $3$  рази на день ще  $2$  тижня. Під впливом медичної реабілітації, що проводилася, загальний стан хворої й самопочуття покращилися, відміча-

лася поступова ліквідація симптоматики, яка свідчила про наявність загострення стеатогепатиту. Тривалість збереження загальної слабкості й нездужання складала  $4$  доби, підвищеної стомленості й зниження апетиту -  $5$  діб, зниження працездатності -  $6$  діб. Субіктеричність склер ліквідувалася на  $8$ -у добу лікування, болючість печінкового краю при пальпації - на  $9$ -у добу, тяжкість у правому підребер'ї - на  $10$ -у добу. Розміри печінки поступово зменшувалися, через  $3$  тижня лікування вона була по краю реберної дуги, її щільність при пальпаторному дослідженні зменшилася.

Повторне біохімічне обстеження після завершення курсу медичної реабілітації хворої Б. дозволило встановити нормалізацію всіх вивчених показників, які характеризують функціональний стан печінки: вміст загального білірубіну в крові склав  $16,8$  мкмоль/л, прямого білірубіну -  $3,7$  мкмоль/л, активність АЛАТ -  $0,49$  ммоль/г-л, АСАТ -  $0,41$  ммоль/г-л, показник тимолової проби -  $4,0$  од.

При повторному імунологічному дослідженні показників периферичної крові хворої Б. після завершення курсу медичної реабілітації встановлена нормалізація вмісту кількості Т-лімфоцитів ( $69\%$ ) і Т-хелперів/індукторів ( $46\%$ ), значення імунорегуляторного індексу ( $2,04$ ) і показника РБТЛ ( $67\%$ ).

Таким чином, застосування заявленого способу медичної реабілітації, сприяло досягненню повноцінної клініко-біохімічної ремісії стеатогепатиту й хронічного бронхіту у хворої Б. Використання при цьому альфа-ліпону й бронхіплету добре переносилося хворою й не викликало в неї ніяких побічних ефектів.

При проведенні диспансерного обстеження протягом  $1$  року після завершення курсу медичної реабілітації за допомогою заявленого способу було встановлено, що стійка клініко-лабораторна ремісія поєднаної патології у вигляді стеатогепатиту й ХОЗЛ пилової етіології зберігалася протягом усього періоду диспансерного нагляду. За даними вивчення в динаміці диспансерного обстеження функціональних проб печінки, а також імунологічних показників у хворої Б. вони весь цей період були в межах норми.

#### Приклад 2

Хворий Ф.,  $59$  років, колишній робітник очисно-го забою, живе в промисловому районі міста, хворіє на стеатогепатит і хронічний бронхіт протягом останніх  $10$  років, у зв'язку з чим знаходиться на диспансерному нагляді в міському гепатологічному центрі, а також часто звертається за медичною допомогою до пульмонолога й терапевта. Загострення патологічного процесу в печінці відмічає  $3-4$  рази на рік, неодноразово лікувався в умовах денного гастроентерологічного стаціонару й амбулаторно в лікаря-терапевта й гастроентеролога. У період чергового загострення стеатогепатиту скаргився на загальну слабкість, нездужання, тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту й працездатності. При об'єктивному обстеженні відмічено наявність субіктеричності склер, збільшення розмірів печінки, яка виступає з-під реберного краю на  $3-4$  см, її ущільнення, чутливість печінкового краю при пальпації. Язик густо обкладений брудним сіруватим нальотом. Сеча темно-жовтого

кольору. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини: помірно виражена гепатомегалія, печінка з неравноміною ехогенністю. Дані біохімічного обстеження: білірубін сироватки загальний - 39,0 мкмоль/л, білірубін прямий - 18,5 мкмоль/л, активність АлАТ - 3,4 ммоль/г·л, АсАТ - 2,7 ммоль/г·л, тимолова проба - 6,5 од. При проведенні імунологічного дослідження периферичної крові хворого Ф. було встановлено, що до початку лікування кількість Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) складала 50 %, Т-хелперів/індукторів (CD4<sup>+</sup>) - 31 %, В-лімфоцитів (CD22<sup>+</sup>) - 20 %, значення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) становило 1,48, показника РБТЛ - 47 %.

Клінічний діагноз: Неалкогольний стеатогепатит, фаза загострення. ХОЗЛ: Хронічний бронхіт пилової етіології.

Виходячи з даного діагнозу, хворому Ф. була призначена медична реабілітація у відповідності до заявленого способу, а саме: альфа-ліпон спочатку внутрішньовенно в дозі 600 мг протягом 20 днів, а потім усередину в тій же дозі один раз на добу, уранці, протягом 4 місяців поспіль і бронхіпрет по 60 крапель 3 рази на день протягом першого тижня медичної реабілітації, потім по 30 крапель 3 рази на день ще 3 тижня. Під впливом медичної реабілітації, яка відповідала заявленому способу, загальний стан хворого та його самопочуття суттєво покращилися, відмічалася поступова ліквідація клінічної симптоматики, яка свідчила про наявність загострення стеатогепатиту. Тривалість збереження загальної слабкості й нездужання складала 5 діб, підвищеної стомленості, зниження апетиту й працездатності - 6 діб. Суб'єктивність склер ліквідувалася на 10-у добу з початку лікування, тяжкість у правому підребер'ї й чутливість печінкового краю при пальпації - на 11-у добу. Розміри печінки у хворого Ф. при проведенні лікування поступово зменшилися, і через 3 тижня з початку лікування печінка була вже по краю реберної дуги, її щільність при пальпаторному обстеженні зменшилась.

Проведення повторного біохімічного обстеження після завершення курсу медичної реабілітації за допомогою альфа-ліпону й бронхіпрету хворого Ф. дозволило встановити, що за цей період значення практично всіх біохімічних тестів, які

характеризують функціональний стан печінки, повністю нормалізувалися. Так, вміст загального білірубину в сироватці крові зменшився до 18,3 мкмоль/л, прямого білірубину - до 4,1 мкмоль/л, активність АлАТ - до 0,64 ммоль/г·л, АсАТ - до 0,51 ммоль/г·л, показник тимолової проби - до 4,3 од.

При повторному імунологічному дослідженні периферичної крові хворого Ф. після завершення курсу медичної реабілітації встановлена нормалізація вмісту кількості Т-лімфоцитів (68 %) і Т-хелперів/індукторів (45 %), значення імунорегуляторного індексу (1,99) і показника РБТЛ (67 %).

Отже, використання заявленого способу медичної реабілітації сприяло досягненню повноцінної клініко-біохімічної ремісії стеатогепатиту й ХОЗЛ пилової етіології у хворого Ф. Вживання альфа-ліпону й бронхіпрету добре переносилося хворим, ніяких побічних ефектів від застосування цих препаратів не відмічено.

Проведення диспансерного обстеження протягом 1 року після завершення курсу медичної реабілітації дозволило встановити, що при використанні заявленого способу досягається тривала ремісія стеатогепатиту й хронічного бронхіту пилової етіології, яка зберігалася протягом усього періоду диспансерного нагляду. За даними лабораторного моніторингу функціональні проби печінки, а також імунологічні показники у хворого Ф. увесь цей період зберігалися в межах норми.

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що використання заявленого способу медичної реабілітації хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології корисне, оскільки він дозволяє прискорити одужання пацієнтів і суттєво скоротити ймовірність розвитку в подальшому рецидивів цього поєднаного захворювання. Спосіб патогенетично обґрунтований, оскільки сприяє нормалізації клініко-лабораторних показників. Заявлений спосіб доступний для застосування, заснований на призначенні комбінації препаратів, які є в достатній кількості в аптечній мережі України, добре переносяться хворими, не викликають ніяких побічних ефектів на введення в тих дозах, які вказані в заявці. Виходячи з вищенаведеного, заявлений спосіб може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.