



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **64825** (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 ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПИЛОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

1

2

(21) u201103241

(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 лікування хворих на стеатогепатит на тлі хронічного обструктивного захворювання легень пилової етіології, що включає введення

гепатозахисних та імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що як гепатозахисний препарат вводять ліволін форте, а як імуноактивний засіб - галавіт.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ліволін форте вводять усередину по 2 капсули 3 рази на добу під час вживання їжі протягом 30-40 діб поспіль.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що галавіт вводять внутрішньом'язово по 0,06 г через день, усього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 8-10 ін'єкцій.

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 дихання 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 лікування поєданого перебігу уражень печінки й бронхолегеневої системи важливі для клінічної практики.

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

Однак у значній 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 лікування хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології, що включає призначення імуноактивних препаратів, зокрема тималіну (Бялик І.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).

Але при використанні й цього способу в деяких хворих, переважно з найбільш вираженим імунодефіцитним станом, ще залишаються зсуви імун-

(13) **U**

(11) **64825**

(19) **UA**

них показників, що характеризують наявність вторинного імунodefіциту.

Тому був запропонований спосіб лікування хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології, який передбачає введення водночас гепатозахисних та імуноактивних препаратів, зокрема тимогену та есенціале Н (Соцька Я.А., Соколова Н.А. Оптимізація лікування хворих на стеатогепатит, сполучений 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 належить те, що у частини хворих, особливо з більш тривалим перебігом стеатогепатиту на тлі 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 є підвищення ефективності відомого способу лікування хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології шляхом введення їм як гепатозахисного препарату ліволіну форте й імуноактивного засобу - галавіту.

Ліволін форте - препарат, основними складовими якого є есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), вітаміни групи В і вітамін Е ( $\alpha$ -токоферол), причому останні містяться в складі цього засобу в терапевтичних дозах. Препарати ЕФЛ є мембранотропними засобами, причому в механізмі їх гепатопротекторних властивостей важлива роль належить замісному ефекту. Спектр активності ЕФЛ представляють у наступному вигляді: відновлення нормального функціонального стану біомембран, зокрема цілісності мембран гепатоцитів, активізація мембранних фосфоліпідзалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти й поліпшення метаболізму ліпідів у ході синтезу ліпопротеїнів у печінці.

Галавіт - новий імуноактивний препарат, який зареєстрований в Україні як лікарський засіб (реєстраційне посвідчення UA/2826/01/01) і дозволений для клінічного застосування (Наказ МОЗ України № 106 від 14.03.05р.). Даний імуномодулятор є похідним амінофталгідрозида, що проявляє виражений модулюючий вплив на імунну систему. Його основні фармакологічні ефекти обумовлені здатністю позитивно впливати на функціонально-метаболічну активність макрофагів. При запальних хворобах цей препарат оборотно інгібує надлишковий синтез фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1, активних форм кисню гіперактивними макрофагами, які зумовлюють ступінь запальних реакцій, тобто проявляє протизапальний ефект. У той же час галавіт стимулює мікробіцидну систему нейтрофільних гранулоцитів, прискорює фагоцитоз і підвищує природну антиінфекційну резистентність.

Наша пропозиція щодо включення ліволіну форте й галавіту до лікувального комплексу при терапії хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пило-

вої етіології базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, що ліволін форте й галавіт при спільному введенні пацієнтам проявляють взаємний потенціюючий ефект щодо функціонального стану печінки й легень; тому одночасне введення цих препаратів забезпечує нормалізацію клініко-біохімічних та імунологічних показників, а гепатозахисна дія ліволіну форте в сполученні з галавітом суттєво вища, ніж ефект самого ліволіну форте.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворому з наявністю стеатогепатиту на тлі ХОЗЛ пилової етіології призначають введення ліволіну форте всередину по 2 капсули 3 рази на добу під час вживання їжі протягом 30-40 днів поспіль і галавіту - внутрішньом'язово по 0,06 г через день, усього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих з наявністю стеатогепатиту на тлі ХОЗЛ пилової етіології - основна (68 осіб) і група зіставлення (58 осіб). Обидві групи хворих були рандомізовані за віком і статтю, тяжкістю перебігу стеатогепатиту й вираженістю ХОЗЛ пилової етіології. Хворі основної групи отримували лікування згідно з заявленим способом (гепатозахисний препарат ліволін форте й імуноактивний засіб галавіт), хворі групи зіставлення - згідно з способом-прототипом (лише загальноприйняті при терапії стеатогепатиту препарати в середньотерапевтичних дозах згідно з Наказом МОЗ України № 385 від 09.06.2006 р. та Наказом 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 мітогену 0,04 % розчину ФГА.

До початку лікування 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 субіктичності або помірної жовтяничності склер, а у 52 (81,25 %) - також шкіри, з'являлися поодинокі телеангіоектазії на шкірі тулуба; печінка виступала на 2-3 см з-під реберного краю у 103 (81,7 %), на 4-5 см - у 16 (12,7 %), на 6-7 см - у 7 (5,6 %). Селезінка у 89 (70,6 %) пальпувалася по реберному краю нижнім полюсом, у 25 (19,8 %) - виступала на 1-1,5 см, у 12 (9,5 %) - 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 безкаміяного холециститу у фазі нестійкої ремісії, або

дискінезії жовчовивідних шляхів. З інших симптомів досить часто виявляли наявність артеріальної гіпотонії, відносно брадикардії, дихальної аритмії, "мармуровості" долонь і передпліч, похолодіння 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 лікуванні ліволіном форте й галавітом 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. У цілому за 2-3 тижні майже в усіх хворих основної групи активно підвищилася працездатність, нормалізувався апетит та емоційний настрій, зменшилися розміри печінки й селезінки. У групі зіставлення позитивна динаміка клінічних показників була суттєво менше виражена (табл. 1).

Таблиця 1

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

Клінічні показники	Частота виявлення симптомів % у групах хворих		Р
	основна (n=68)	зіставлення (n=58)	
Загальна слабкість	$100 \pm 6,0$ $10,3 \pm 2,1$	$100 \pm 6,0$ $48,3 \pm 4,1$	$>0,1$ $<0,01$
Нездужання	$100 \pm 6,0$ $10,3 \pm 2,2$	$100 \pm 6,0$ $44,8 \pm 3,9$	$>0,1$ $<0,01$
Зниження працездатності	$100 \pm 6,0$ $16,2 \pm 2,4$	$100 \pm 6,0$ $55,2 \pm 4,3$	$>0,1$ $<0,01$
Підвищена стомлюваність	$100 \pm 6,0$ $20,6 \pm 2,5$	$100 \pm 6,0$ $50 \pm 4,2$	$>0,1$ $<0,01$
Зниження апетиту	$100 \pm 6,0$ $10,3 \pm 2,3$	$100 \pm 6,0$ $36,2 \pm 3,8$	$>0,1$ $<0,01$
Наявність жовтяниці або субіктеричності шкіри й склер	$100 \pm 6,0$ $5,9 \pm 1,1$	$100 \pm 6,0$ $20,7 \pm 2,5$	$>0,1$ $<0,01$
Гепатомегалія	$100 \pm 6,0$ $16,2 \pm 2,3$	$100 \pm 6,0$ $27,6 \pm 2,7$	$>0,1$ $<0,05$
Спленомегалія	$100 \pm 6,0$ $10,3 \pm 2,4$	$100 \pm 6,0$ $24,1 \pm 2,8$	$>0,1$ $<0,01$
Артеріальна гіпотонія	$75 \pm 5,8$ $4,4 \pm 1,0$	$72,4 \pm 5,4$ $17,2 \pm 2,5$	$>0,05$ $<0,01$
Відносна брадикардія	$63,2 \pm 5,1$ $4,4 \pm 0,9$	$60,3 \pm 5,0$ $15,5 \pm 2,3$	$>0,05$ $<0,01$
Обкладеність язика	$85,3 \pm 5,7$ $47,1 \pm 4,3$	$82,8 \pm 5,4$ $69,0 \pm 5,0$	$>0,05$ $<0,05$

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

У цілому за 3 тижні лікування наявність вираженої загальної слабості знизилася в основній групі хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології в 9,7 разу, у групі зіставлення - лише в 2,1 разу; нездужання - відповідно в 9,7 і 2,2 разу, суттєвого зниження працездатності - у 6,2 та 1,8 разу, підвищеної стомлюваності - у 4,9 та 2,0 разу, зниження апетиту - у 9,7 і 2,8 разу, жовтяниці або су-

біктеричності - у 17 і 4,8 разу, гепатомегалії - у 6,2 і 3,6 разу, спленомегалії - у 9,7 і 4,1 разу, артеріальної гіпотонії - у 22,7 і 5,8 разу, відносно брадикардії - у 22,7 і 6,4 разу, обкладеності язика брудним білим або сірим нальотом - в 2,1 та 1,5 разу.

Отже, у клінічному плані включення до комплексної терапії хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової етіології ліволіну форте й галавіту

сприяє прискоренню ліквідації симптоматики, обумовленої наявністю "метаболічної інтоксикації" (термін проф. Л.Л. Громашевської) і печінкового симптомокомплексу, який свідчить про загострення стеатогепатиту. У хворих основної групи поступово сформувався оптимістичний настрій на вихід їхнього захворювання, лікувалися або значно знизилися вегетативні розлади (мрамуровість 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 лікування 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 білірубіну, гіпертрансфераземією, тобто підви-

щенням активності АлАТ й АсАТ, збільшенням показника тимолової проби.

Під впливом лікування у хворих основної групи відмічена чітко виражена позитивна динаміка вивчених біохімічних показників: до кінця 3-го тижня з початку лікування у хворих, які отримували ліволін форте й галавіт, відмічена нормалізація рівня білірубіну, активності сироваткових амінотрансфераз і показника тимолової проби, тоді як у групі зіставлення на цей час ще зберігалися суттєві відхилення від норми.

Слід особливо підкреслити, що концентрація прямого білірубіну у хворих основної групи до кінця третього тижня з початку лікування в середньому в 2,6 разу нижче, ніж у хворих групи зіставлення ( $P < 0,01$ ), активність АлАТ - в 1,7 разу ( $P < 0,01$ ), АсАТ - в 1,9 разу ( $P < 0,01$ ) нижче, що свідчить про відновлення функціональних проб печінки у хворих основної групи.

Таблиця 2

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

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=68)	зіставлення (n=58)	
Білірубін (мкмоль/л): загальний	15-20,5	$38,7 \pm 2,1$ $17,3 \pm 1,2$	$39,5 \pm 2,2$ $22,2 \pm 1,5$	$>0,1$ $=0,05$
прямий	2,1-3,5	$17,6 \pm 1,1$ $3,3 \pm 0,2$	$18,3 \pm 1,2$ $8,5 \pm 0,3$	$>0,1$ $<0,01$
непрямий	12,6-18,0	$21,1 \pm 1,2$ $14,0 \pm 0,9$	$21,2 \pm 1,3$ $13,7 \pm 0,8$	$>0,1$ $>0,1$
АлАТ (ммоль/год·л)	0,3-0,68	$3,3 \pm 0,12$ $0,62 \pm 0,03$	$3,4 \pm 0,13$ $1,04 \pm 0,05$	$>0,1$ $<0,01$
АсАТ (ммоль/год·л)	0,25-0,54	$2,68 \pm 0,09$ $0,51 \pm 0,02$	$2,71 \pm 0,1$ $0,97 \pm 0,06$	$>0,05$ $<0,01$
Тимолова проба (од.)	0-5	$7,0 \pm 0,06$ $4,3 \pm 0,03$	$6,9 \pm 0,05$ $6,2 \pm 0,05$	$>0,1$ $<0,01$

Отже, отримані дані свідчать, що включення ліволіну форте до комплексу лікування 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 включення ліволіну форте до комплексу засобів патогенетичної терапії у хворих з цією коморбідною патологією.

До початку проведення лікування у хворих обох груп відмічалися суттєві порушення 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 лікування (M±m)

Імунологічні показники		Норма	Групи обстежених хворих		Р
			основна (n=68)	зіставлення (n=58)	
CD3 <sup>+</sup>	%	69,9±1,6	51,5±1,5**	50,8±1,4**	>0,1
	Г/л	1,3±0,03	0,82±0,03**	0,81±0,02**	>0,1
CD4 <sup>+</sup>	%	45,5±1,3	32,5±1,3**	31,8±1,2**	>0,1
	Г/л	0,84±0,02	0,52±0,04***	0,51±0,03***	>0,1
CD8 <sup>+</sup>	%	22,7±0,8	21,4±0,6	21,1±0,6	>0,1
	Г/л	0,42±0,01	0,35±0,01*	0,34±0,01*	>0,1
CD4/CD8		2,0±0,03	1,49±0,03***	1,5±0,03***	>0,1
CD22 <sup>+</sup>	%	21,6±0,9	22,1±0,7	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	48,5±1,7***	48,1±1,6***	>0,05

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 - >0,05), що дозволяє вважати ці групи практично ідентичними в імунологічному плані.

Після проведення курсу лікування в основній групі хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ пилової

етіології, що отримували ліволін форте й галавіт, 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 імунорегуляторного 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 лікування (M±m)

Імунологічні показники		Норма	Групи обстежених хворих		Р
			основна (n=68)	зіставлення (n=58)	
CD3 <sup>+</sup>	%	69,9±1,6	68,8±1,4	53,6±1,3**	<0,01
	Г/л	1,3±0,03	1,23±0,04	0,91±0,03**	<0,01
CD4 <sup>+</sup>	%	45,5±1,3	44,6±1,2	39,4±1,1*	<0,05
	Г/л	0,84±0,02	0,80±0,03	0,71±0,02*	<0,05
CD8 <sup>+</sup>	%	22,7±0,8	22,0±0,7	21,8±0,6	>0,05
	Г/л	0,42±0,01	0,39±0,01	0,40±0,02	>0,05
CD4/CD8		2,0±0,03	2,05±0,04	1,78±0,03**	<0,01
CD22 <sup>+</sup>	%	21,6±0,9	21,3±0,7	22,0±0,8	>0,05
	Г/л	0,4±0,02	0,35±0,01	0,35±0,01	>0,05
РБТЛ		68,3±2,2	66,7±1,9	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 лікування підвищувався у 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 15,2 %; P<0,01), CD4<sup>+</sup>-клітин (на 5,2 %; P<0,05), рівнем коефіцієнта CD4/CD8 (на 0,27 %; P<0,01) і показника РБТЛ (на 7,3 %; P<0,05) у хворих основної групи й групи зіставлення (дивись таблицю 4).

Це свідчить про патогенетичну ефективність комбінації галавіту та ліволіну форте, 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 лікування згідно з заявленим способом, добрий або задовільний клінічний та імунологічний ефекти зберігалися протягом не менше, як 6 місяців. Термін досягнутої ремісії стеатогепатиту на тлі ХОЗЛ пилової етіології при загальноприйнятому лікуванні був менш тривалим і складав у середньому 4,1±0,3 місяці, тобто в 1,5 разу менше, ніж у хворих основної групи (P<0,05).

Отже, отримані дані свідчать, що включення імуноактивного засобу галавіту та гепатопротекторного препарату ліволіну форте до курсу лікування 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 та ХОЗЛ, використання галавіту з метою імунокорекції при лікуванні хворих на цю поєднану патологію є патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним і перспективним.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хвора Т., 45 років, водій тролейбусу, проживає в місті Алчевську, недалеко від металургійного комбінату, страждає на стеатогепатит і хронічний бронхіт протягом останніх 5 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, помірний головний 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 ехоцильності. Дані біохімічного обстеження: білірубін сироватки загальний - 25,9 мкмоль/л, білірубін прямий - 11,5 мкмоль/л, АЛАТ - 1,83 ммоль/г-л, АСАТ - 1,42 ммоль/г-л, тимолова проба - 7,2 од. При проведенні додаткового імунологічного дослідження показників периферичної крові хворої Т. було встановлено, що до початку лікування кількість Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) складала 52 %, Т-хелперів/індукторів (CD4<sup>+</sup>) - 33 %, В-лімфоцитів (CD22<sup>+</sup>) - 22 %, значення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) становило 1,5, а показника РБТЛ - 49 %.

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

Виходячи з даного діагнозу, хворій Т. було призначено лікування у відповідності до заявленого способу, а саме: ліволін форте всередину по 2 капсули 3 рази на добу під час вживання їжі протягом 30 діб поспіль і галавіт внутрішньом'язово по 0,06 г через день, усього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 8 ін'єкцій. Під впливом лікування, що проводилося, загальний стан хворої й самопочуття покращилися, відмічалася поступова ліквідація симптоматики, яка свідчила про наявність загострення стеатогепатиту. Тривалість збереження загальної слабості й нездужання складала 4 доби, підвищеної стомленості й зниження апетиту - 5 діб, зниження працездатності - 6 діб.

Субіктеричність склер ліквідувалася на 9-у добу лікування, болючість печінкового краю при пальпації - на 10-у добу, тяжкість у правому підребер'ї - на 11-у добу. Розміри печінки поступово зменшувалися, через 3 тижня лікування вона була по краю реберної дуги, її щільність при пальпаторно-му дослідженні зменшилася.

Повторне біохімічне обстеження після завершення курсу лікування хворої Т. дозволило встановити нормалізацію всіх вивчених показників, які характеризують функціональний стан печінки: вміст загального білірубину в крові складав 17,0 мкмоль/л, прямого білірубину - 3,9 мкмоль/л, активність АЛАТ - 0,47 ммоль/г-л, АСАТ - 0,36 ммоль/г-л, показник тимолової проби - 4,0 од.

При повторному імунологічному дослідженні показників периферичної крові хворої Т. після завершення курсу лікування встановлена нормалізація вмісту кількості Т-лімфоцитів (69 %) і Т-хелперів/індукторів (45 %), значення імунорегуляторного індексу (2,02) і показника РБТЛ (67 %).

Таким чином, застосування заявленого способу лікування сприяло досягненню повноцінної клініко-біохімічної ремісії стеатогепатиту й хронічного бронхіту у хворої Т. Використання при цьому ліволіну форте й галавіту добре переносилося хворою й не викликало в неї ніяких побічних ефектів.

При проведенні диспансерного обстеження протягом 1 року після завершення курсу лікування за допомогою заявленого способу було встановлено, що стійка клініко-лабораторна ремісія поєднаної патології у вигляді стеатогепатиту та 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 Т. вони весь цей період були в межах норми.

#### Приклад 2

Хворий З., 52 роки, шахтар-пенсіонер колишній робітник очисного забою, живе в промисловому районі великого міста, хворіє на стеатогепатит і хронічний бронхіт протягом останніх 7 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 скаржився 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 нерівномірною ехоцильністю. Дані біохімічного обстеження: білірубін сироватки загальний - 27,0 мкмоль/л, білірубін прямий - 12,5 мкмоль/л, актив-

ність АлАТ - 1,97 ммоль/г·л, АсАТ - 1,65 ммоль/г·л, тимолова проба - 7,8 од. При проведенні імунологічного дослідження периферичної крові хворого З. було встановлено, що до початку лікування кількість Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ ) складала 50 %, Т-хелперів/індукторів ( $CD4^+$ ) - 31 %, В-лімфоцитів ( $CD22^+$ ) - 21 %, значення імунорегуляторного індексу ( $CD4/CD8$ ) становило 1,47, показника РБТЛ - 47 %.

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

Виходячи з даного діагнозу, хворому З. було призначено лікування у відповідності до заявленого способу, а саме: ліволін форте всередину по 2 капсули 3 рази на добу під час вживання їжі протягом 1 місяця поспіль і галавіт внутрішньом'язово по 0,06 г через день, усього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій. Під впливом застосованого лікування, яке відповідало заявленому способу, загальний стан хворого та його самопочуття суттєво покращилися, відмічалася поступова ліквідація клінічної симптоматики, яка свідчила про наявність загострення стеатогепатиту. Тривалість збереження загальної слабості й нездужання складала 5 діб, підвищеної стомленості, зниження апетиту й працездатності - 6 діб. Субіктеричність 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 З. 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 лікування за допомогою ліволіну форте й галавіту хворого З. 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 18,1 мкмоль/л, пря-

мого білірубину - до 4,5 мкмоль/л, активність АлАТ - до 0,53 ммоль/г·л, АсАТ - до 0,42 ммоль/г·л, показник тимолової проби - до 4,3 од.

При повторному імунологічному дослідженні периферичної крові хворого З. після завершення курсу лікування встановлена нормалізація вмісту кількості Т-лімфоцитів (68 %) і Т-хелперів/індукторів (44 %), значення імунорегуляторного індексу (1,98) і показника РБТЛ (66 %).

Отже, використання заявленого способу лікування сприяло досягненню повноцінної клініко-біохімічної ремісії стеатогепатиту й ХОЗЛ пилової етіології у хворого З. Вживання ліволіну форте й галавіту добре переносилося хворим, ніяких побічних ефектів від застосування цих препаратів не відмічено.

Проведення диспансерного обстеження протягом 1 року після завершення курсу лікування 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 З. увесь цей період зберігалися в межах норми.

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що використання заявленого способу лікування 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.