



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83932** (13) **U**

(51) МПК (2013.01)

A61K 31/00

A61K 36/00

A61P 1/00

A61P 11/00

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 02418**

(22) Дата подання заявки: **26.02.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.10.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.10.2013, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

**Лебедь Кирило Миколайович (UA),
Колчин Юрій Миколайович (UA),
Андросов Євген Дмитрович (UA)**

(73) Власник(и):

**Лебедь Кирило Миколайович,
вул. Клубна, 81, кв. 33, м. Луганськ, 91017
(UA),
Колчин Юрій Миколайович,
вул. 15 лінія, 21, кв. 32, м. Луганськ, 83016
(UA),
Андросов Євген Дмитрович,
кв. Ольховський, 10, кв. 244, м. Луганськ,
91015 (UA)**

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ,
СПОЛУЧЕНЕ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом, включає введення антибактеріальних препаратів, муколітиків, системних та інгаляційних кортикостероїдів, інгаляційних бронхолітиків, еуфіліну Н, гепатозахисних препаратів та імуноактивних засобів. Як препарат з гепатопротекторними властивостями вводять есслівер форте й додатково - засіб з протизапальною дією рофлуміласт.

UA 83932 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб і, зокрема, до пульмонології й гастроентерології.

Актуальність предмета корисної моделі пов'язана зі значною поширеністю в сучасних умовах захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке нерідко поєднується з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Таке сполучення часто зустрічається серед мешканців індустриально розвинутих регіонів України й інших країн СНД і світу. Доведена наявність у пацієнтів з такою поєднаною (коморбідною) патологією синдрому "метаболічної" інтоксикації (СМІ), а також дисбалансу між активністю перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і системою антиоксидантного захисту (АОЗ), який сприяє трансформації стеатозу печінки в НАСГ, а останній, в свою чергу, призводить до підвищення концентрації прозапальних цитокінів і поглиблення оксидативного стресу, що може привести до більш важкого перебігу ХОЗЛ і зростання кількості його загострень. При цьому відмічається недостатня ефективність існуючих способів лікування ХОЗЛ, сполученого з НАСГ. Тому питання розробки патогенетично обґрунтованих способів лікування поєданого перебігу уражень бронхолегеневої системи й печінки важливі для клінічної практики.

Існує спосіб лікування ХОЗЛ, який включає введення антибактеріальних препаратів, муколітиків (лазолван, ацетилцестеїн), системних та інгаляційних кортикостероїдів, інгаляторних бронхолітиків, а також еуфіліну Н [Фещенко Ю.А., Яшина Л.А., Полянська М.О. та інш. Застосування "Еуфіліну Н" у лікуванні хронічного обструктивного бронхіту // Український пульмонологічний журнал. - 2001. - № 1. - С. 38-47].

Однак цей спосіб не враховує лікування супутньої патології й крім того, при його використанні в частини хворих все ж таки недостатньо швидко знижується вираженість запального процесу в бронхолегеневій системі й зберігаються значні імунологічні зсуви.

Відомий також спосіб лікування хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ, що передбачає додаткове 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].

Але в значній частини хворих на стеатогепатит на тлі ХОЗЛ цей спосіб не забезпечує нормалізації імунологічних показників і ліквідацію клінічних проявів ураження печінки.

Тому даний спосіб було удосконалено шляхом введення як гепатозахисного препарату ліволіну форте всередину по 2 капсули 3 рази на добу під час вживання їжі протягом 30-40 діб поспіль і як імуноактивного засобу галавіту - внутрішньом'язово по 0,06 г через день, усього 5 ін'єкцій, потім у тому ж дозуванні 2 рази на тиждень ще 8-10 ін'єкцій [Патент України № 64825. МПК А61К 36/00. Опубл. 25.11.2011 р., Бюл. № 22].

Цей спосіб є найбільш ефективним з існуючих і тому вибраний як найближчий аналог.

До недоліків аналога належить те, що він не забезпечує нормалізацію функціонального стану печінки й зменшення запального процесу в бронхолегеневій системі, що в подальшому викликає загострення поєднаної патології.

Задачею корисної моделі є зменшення проявів СМІ, дисбалансу між ПОЛ та активністю ферментів системи АОЗ, а також частоти загострень ХОЗЛ, які ведуть до інтенсифікації запального процесу як у бронхолегеневій, так і в гепатобіліарній системі.

Поставлена задача вирішується шляхом введення в існуючу схему лікування ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, як препарату з гепатопротекторними властивостями есслівер форте й додатково - засобу з протизапальною дією рофлуміласту.

Есслівер форте - це сучасний гепатопротекторний препарат, який являє собою комбінацію есенціальних фосфоліпідів (ФЛ) і вітамінного комплексу. Препарат зареєстрований та дозволений до застосування в Україні (Наказ МОЗ України № 78 від 03.02.2012 р. "Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів та внесення змін до реєстраційних матеріалів"). До складу препарату есслівер форте входять 300 мг есенціальних ФЛ (фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол), а також комплекс вітамінів: тіаміну мононітрату 6 мг, рибофлавіну 6 мг, піридоксину гідрохлориду 6 мг, ціанокобаламіну 6 мг, нікотинаміду 30 мг, токоферолу ацетату 6 мг. До основних механізмів дії ФЛ належать: заміна пошкоджених та окиснених ліпідів, відновлення механічних пошкоджень мембран клітин, витіснення з мембран токсичних речовин, участь у репаративних процесах, антиоксидантна активність. Крім того вони виступають як джерело біологічно активних речовин (фосфору, холіну, поліненасичених жирних кислот), що беруть участь у ліпідному й вуглеводному обміні, проявляють антифібротичний ефект шляхом пригнічення активності колагенази і трансформації клітин у колагенпродукуючі, а також протизапальний, зменшуючи синтез прозапальних цитокінів (TNF- α , IL- β). Вітамін B₁ - захищає мембрани клітин від токсичного впливу продуктів перекисного окиснення, тобто виступає в ролі антиоксиданта й

імуностимулятора; вітамін B₂ - учасник процесів регуляції вищої нервової діяльності; вітамін B₆ - служить кофактором для амінокислотних декарбоксилаз і трансаміназ, що регулюють білковий обмін; вітамін B₁₂ - забезпечує утворення ферменту, необхідного для продукції ліпопротеїдів у мієлінових тканинах; вітамін E - потужний природний антиоксидант, що захищає поліненасичені жирні кислоти й ліпіди клітинних мембран від перекисного окиснення й ушкодження вільними радикалами, може виконувати структурну функцію, взаємодіючи з ФЛ біологічних мембран.

Рофлуміласт - це селективний інгібітор фосфодіестерази 4 типу (ФДЕ-4), й є єдиним дозволеним до клінічного використання специфічним протизапальним засобом у своєму класі (Наказ МОЗ України № 734 від 21.09.2012 р. "Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів та внесення змін до реєстраційних матеріалів"). Механізм дії рофлуміласту базується на пригніченні руйнування циклічного аденозин монофосфату ФДЕ-4, що веде до зменшення активності клітин запалення. Встановлено, що ФДЕ-4 експресується всіма ключовими клітинами запалення (нейтрофілами, моноцитами, макрофагами, Т-лімфоцитами, еозинофілами, тучними клітинами), а також гладком'язовими й епітеліальними клітинами дихальних шляхів, гладком'язовими клітинами й ендотелієм судин, фібробластиками й нервовими клітинами. Це обумовлює багатофакторний механізм дії даного інгібітору ФДЕ-4, у тому числі його вплив на такі ланки патогенезу ХОЗЛ, як фіброз дрібних бронхів, гіперсекреція слизу й руйнування альвеолярних стінок. Важливо, що рофлуміласт проявляє не тільки місцеву протизапальну дію в легенях, але й впливає на системні прояви захворювання, зменшуючи апоптоз скелетних м'язів, адгезію лейкоцитів до клітинної стінки, нормалізуючи метаболічні порушення за рахунок підвищення синтезу інсуліну й чутливості до нього.

Корисна модель, що заявляється, базується на вперше виявленій ними в клініці закономірності, яка полягає в тому, що призначення хворим на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, як препарату з гепатопротекторними властивостями есслівер форте й додатково - рофлуміласту позитивно впливає на перебіг цієї коморбідної патології й суттєво зменшує інтенсивність зсувів вивчених клінічних і біохімічних показників, зменшує кількість загострень, сприяє затримці прогресування поєднаних патологічних станів і розвитку їх ускладнень. Також виявлено, що вплив комбінації вказаних засобів перевищує ефективність призначення тільки ессліверу форте або тільки додавання рофлуміласту до базисної терапії вказаної коморбідної патології. Останній факт вказує на взаємний потенціюючий ефект ессліверу форте і рофлуміласту в пацієнтів з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ.

Заявлений спосіб здійснюють таким чином.

Хворим на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, призначають у середньотерапевтичних дозах антибіотики, муколітики, системні й інгаляційні кортикостероїди, інгаляційні бронхолітики, еуфілін Н, галавіт, а також есслівер форте всередину по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 3 місяців і рофлуміласт усередину по 1 таблетці (500 мг) 1 раз на добу постійно.

При розробці заявленого способу обстежено 2 групи хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, основна (52 пацієнта), яка отримувала лікування за допомогою заявленого способу (тобто загальноприйняті при терапії ХОЗЛ і НАСГ препарати, галавіт, есслівер форте й рофлуміласт), і група зіставлення (54 особи), що отримувала лікування згідно зі способом-прототипом (загальноприйняті при терапії ХОЗЛ і НАСГ препарати, ліволін форте й галавіт). Хворі рандомізовані за віком, статтю й ступенем тяжкості ХОЗЛ і НАСГ. Діагностика й базисна терапія ХОЗЛ і НАСГ проводилися відповідно з Наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" й Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". До початку курсу лікування й після його завершення (через 3 місяці) всім пацієнтам проведені загальноприйняті лабораторні й інструментальні обстеження, а також додатково в сироватці крові - визначення концентрації так званих "середніх молекул" (СМ), що характеризують СМІ, проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ - дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДК), а також активності ферментів системи АОЗ - каталази (КТ) і супероксиддисмутази (СОД). Диспансерне спостереження складало 1 рік від початку лікування.

У всіх обстежених як основної, так і групи зіставлення були виявлені скарги з боку бронхолегеневої системи: скарги на кашель були виявлені у 100 % пацієнтів обох груп, при цьому на кашель в ранковий час скаржилися 51 (98,1 %) пацієнт основної групи і 52 (96,2 %) з групи зіставлення. Частий приступоподібний кашель протягом дня відмічали 39 (75 %) пацієнтів основної групи та 40 (74,1 %) групи зіставлення, пробудження через кашель чи проблеми з диханням вночі спостерігались у 29 (55,7 %) у основній та у 29 (53,7 %) пацієнтів з групи зіставлення. Виділення мокротиння слизово-гнійного характеру вранці відзначали 39 хворих основної групи (75 %) та 40 (74 %) пацієнтів групи зіставлення, слизового характеру - 9 (13,8 %)

хворих основної групи та 9 (16,6 %) пацієнтів групи зіставлення, 4 (7,6 %) пацієнти основної групи і 5 (9,2 %) з групи зіставлення не виділяли мокротиння та мали сухий кашель.

Тяжкість у правому підребер'ї відмічали 32 осіб (61,5 %) основної групи та 34 (62,9 %) хворих на коморбідну патологію з групи зіставлення; на гіркоту у роті скаржилися 24 хворих (46,1 %) основної групи та 23 пацієнти (42,5 %) групи зіставлення; металевий присмак у роті мав місце у 16 пацієнтів (30,7 %) основної групи та 19 хворих (35,1 %) групи зіставлення, 9 (17,3 %) пацієнтів основної групи та 11 (20,3 %) групи зіставлення періодично відчували нудоту.

При огляді у 22 хворих (42,3 %) основної групи та у 24 пацієнтів (44,4 %) групи зіставлення до початку лікування в спостерігалася субіктеричність склер. У всіх пацієнтів мало місце помірно виражене збільшення печінки, яка виступала на 2-4 см з-під реберного краю.

Через 3 місяці після початку лікування поліпшення клінічних проявів відмічали хворі як основної групи, так і групи зіставлення, проте в перших воно було більш частим. Скарги з боку бронхолегеневої системи зазнали наступної динаміки: на кашель скаржилися 55,3 % пацієнтів основної групи та 77 % групи зіставлення, при цьому на кашель в ранковий час скаржилися 21 (19,8 %) пацієнт основної групи і 32 (59,2 %) з групи зіставлення. Частий приступоподібний кашель протягом дня відмічали 15 (28,8 %) пацієнтів основної групи та 28 (52,8 %) групи зіставлення, пробудження через кашель чи проблеми з диханням вночі спостерігались у 14 (26,9 %) у основній та у 21 (38,8 %) пацієнтів з групи зіставлення. Виділення мокротиння слизового характеру зранку відмічали - 37 (71,1 %) хворих основної групи та 42 (77,7 %) пацієнтів групи зіставлення. Виділення мокротиння протягом дня відзначали 23 (44,2 %) пацієнтів основної та 29 (53,7 %) пацієнтів групи зіставлення. Задишка змішаного характеру при помірному фізичному навантаженні виявлялася у 31 (59,6 %) пацієнтів основної групи та у 37 (68,5 %) у групі зіставлення.

Тяжкість у правому підребер'ї відмічали 11 осіб (21,1 %) основної групи та 26 (48,1 %) хворих на коморбідну патологію з групи зіставлення; на гіркоту у роті скаржилися 8 хворих (15,3 %) основної групи та 23 пацієнти (42,5 %) групи зіставлення. У 28 (53,8 %) пацієнтів основної групи та у 21 пацієнта групи зіставлення (38,9 %) зменшились розміри печінки, субіктеричність склер була виявлена у 8 пацієнтів (15,3 %) основної і у 14 хворих (25,9 %) групи зіставлення.

Таким чином, під впливом заявленого способу лікування відмічалася вірогідне в порівнянні зі способом-аналогом зменшення клінічних проявів патологічного процесу в бронхолегеневій та гепатобіліарній системах, а також вираженості загальнотоксичних симптомів, що в кінцевому результаті обумовлювало досягнення стійкої клінічної ремісії й подовження часу до наступного загострення.

За даними аналізу функції зовнішнього дихання в основній групі відмічалася збільшення форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за 1 секунду й пікової швидкості видиху. При ультразвуковому дослідженні в основній групі спостерігалася зменшення розмірів печінки, та тенденція до нормалізації її лунощільності.

Проведення спеціального біохімічного дослідження до початку лікування пацієнтів з поєднаною патологією органів дихання й печінки показало формування в них СМІ, про що вказувало суттєве підвищення концентрації СМ у сироватці крові як осіб основної групи $2,33 \pm 0,19$ г/л, так і групи зіставлення $2,35 \pm 0,18$ г/л (табл. 1).

Таблиця 1

Показники СМ у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, до початку лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=52)	зіставлення (n=54)	
СМ (г/л)	$0,51 \pm 0,07$	$2,33 \pm 0,19^{***}$	$2,35 \pm 0,18^{***}$	$>0,1$

Примітка: у табл. 1-4 вірогідність різниці відносно норми: * - при $P < 0,05$; ** - при $P < 0,01$; *** - при $P < 0,001$; стовпчик Р - вірогідність розбіжностей між відповідними показниками основної групи й групи зіставлення.

Після проведеного лікування вміст СМ у сироватці крові пацієнтів основної групи знижувався в 4,31 рази ($P < 0,001$) і, тим самим, нормалізувався, у той час як концентрація СМ у сироватці крові осіб групи зіставлення зменшувалася лише в 1,78 рази ($P < 0,01$) і залишалася вірогідно підвищеною в порівнянні як з нормальними показниками (у 2,59 рази, $P < 0,01$), так і з показниками хворих основної групи (у 2,44 рази, $P < 0,01$) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники СМ у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=52)	зіставлення (n=54)	
СМ (г/л)	0,51 \pm 0,07	0,54 \pm 0,06	1,32 \pm 0,17**	<0,01

Додаткове визначення в сироватці крові показників ПОЛ та АОЗ також показало їх суттєве відхилення від норми. Так, рівень ДК був вище останньої в 2,84 рази в пацієнтів основної групи (P<0,001) і в 2,94 рази в осіб групи зіставлення (P<0,001), а МДК - у 2,67 рази (P<0,001) і 2,64 рази (P<0,001) відповідно, у той час як активність КТ була нижче її в 1,65 рази в осіб основної групи (P<0,01) і в 1,66 рази у хворих групи зіставлення (P<0,01), а СОД - у 2,02 рази (P<0,01) і 2,01 рази (P<0,01) відповідно, що свідчило про активацію процесів ПОЛ і зниження антиоксидантних властивостей крові, зокрема пригнічення активності ферментної ланки системи АОЗ (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ПОЛ та активність ферментів АОЗ у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, до початку лікування ($M \pm m$)

Показники ПОЛ та АОЗ	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=52)	зіставлення (n=54)	
ДАК (мкмоль/л)	6,2 \pm 0,15	17,6 \pm 0,64***	18,2 \pm 0,52***	>0,1
МДА (мкмоль/л)	3,3 \pm 0,2	8,8 \pm 0,25***	8,7 \pm 0,23***	>0,05
АКТ (ВМО/МГАб)	392 \pm 11	238 \pm 8,7***	235 \pm 9,2***	>0,05
СХОД (ВМО/МГАб)	29,5 \pm 2,4	14,6 \pm 1,3***	14,7 \pm 1,3***	>0,05

Через 3 місяці після початку лікування вміст ДАК у пацієнтів основної групи зменшувався в 2,48 рази (P<0,001) й наближався до верхньої межі норми, а в осіб групи зіставлення - тільки в 1,86 рази (P<0,01), у зв'язку з чим залишався підвищеним як у порівнянні з нормою (в 1,58 рази, P<0,01), так і з такою у хворих групи зіставлення (в 1,38 рази, P<0,01) (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ПОЛ та активність ферментів АОЗ у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники ПОЛ та АОЗ	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=52)	зіставлення (n=54)	
ДК (мкмоль/л)	6,2 \pm 0,15	7,1 \pm 0,2	9,8 \pm 0,3**	<0,01
МДА (мкмоль/л)	3,3 \pm 0,2	3,5 \pm 0,22	5,8 \pm 0,28**	<0,01
КТ (МО/мгНб)	392 \pm 11	387 \pm 11,6	327 \pm 10,3*	<0,05
СОД (МО/мгНб)	29,5 \pm 2,4	28,7 \pm 1,8	19,3 \pm 1,5*	<0,05

При цьому, концентрація МДК знижувалася в 2,52 рази в пацієнтів основної групи (P<0,001) і нормалізувалася, а в осіб групи зіставлення - лише в 1,5 рази (P<0,01), у результаті чого залишалася підвищеною як у порівнянні з нормою (в 1,76 рази, P<0,01), так і з такою у хворих групи зіставлення (в 1,66 рази, P<0,01).

До того ж, активність КТ зростала в 1,63 рази (P<0,01) і її значення вкладалися в межі норми в пацієнтів основної групи, а в осіб групи зіставлення - тільки в 1,39 рази (P<0,05), у зв'язку з чим залишалася зниженою, як у порівнянні з нормою (в 1,20 рази, P<0,05), так і з такою у хворих групи зіставлення (в 1,18 рази, P<0,05).

Нарешті, активність СОД теж зростала в процесі проведеного курсу лікування в 1,97 рази (P<0,001) і нормалізувалася в пацієнтів основної групи, а в осіб групи зіставлення - лише в 1,31 рази (P<0,05), у результаті чого залишалася зниженою як у порівнянні з нормою (в 1,53 рази, P<0,05), так і з такою у хворих групи зіставлення (в 1,49 рази, P<0,05).

Диспансерне спостереження протягом року за пацієнтами, які були під наглядом, показало, що в усіх осіб групи зіставлення (100 %) за цей період мало місце загострення ХОЗЛ, у той час як у хворих основної групи, лікування яких включало есслівером форте й було доповнено рофлуміластом, відбулося тільки 35 загострень основного захворювання (67,3 %), тобто в 1,49 рази менше ($P < 0,05$), що вказує на ефективність заявленого способу лікування коморбідної патології, що вивчається.

Отже, отримані дані обстеження хворих на ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, свідчать про патогенетичну значущість заявленого способу лікування цієї поєднаної патології, оскільки його використання позитивно впливає на перебіг останньої, шляхом полегшення симптомів, поліпшення лабораторних показників і результатів інструментальних методів дослідження, якості життя пацієнтів, зменшення кількості загострень у них, а тому й перспективність його застосування в клініці.

Наводимо конкретний приклад використання заявленого способу.

Хворий Ш., 62 роки. Хворіє на ХОЗЛ протягом 8 років, відмічає 3 загострення патології бронхолегеневої системи за останній рік. При обстеженні 2 роки тому встановлено й діагноз НАСГ. Напередодні у хворого Ш. діагностовано загострення ХОЗЛ середньої тяжкості, з приводу чого він був госпіталізований до пульмонологічного стаціонару.

Анамнестично: загострення основного захворювання пацієнт пов'язує з переохолодженням і з ринофарингітом. Регулярний прийом алкоголю в кількості більше 30 мл (у перерахуванні на чистий етанол) заперечує, курить 23 роки по 20 цигарок на день (індекс пачко-років 23). Хворий Ш. скаржиться на посилення кашлю з тяжковідділюваним в'язким мокротинням білясто-жовтого кольору до 40 мл на добу, що збільшується зранку, посилення задишки змішаного характеру при помірному фізичному навантаженні, дифузний головний біль, слабкість, стомлюваність, гіркоту в роті, тяжкість у правому підбер'ї.

Об'єктивно: стан хворого Ш. середньої тяжкості. Шкірні покриви бліді, помірної вологості, слабкі явища акроціанозу. Число дихальних рухів 23 за 1 хвилину. Грудна клітка циліндричної форми, еластична, над- і підключичні ямки виражені помірно. Над легенями перкуторно визначається легеневий звук з коробковим відтінком, у правій надлопатковій ділянці - притуплення легеневого звуку. При аускультатії на тлі ослабленого везикулярного дихання по обидва боки вислуховуються сухі свистячі хрипи. Межі відносної серцевої тупості: права - віддалена на 0,5 см зовні від правого краю грудини, ліва - на 1,0 см усередину від лівої серединно-ключичної лінії, верхня - III ребро. Тони серця приглушені, ритм правильний, артеріальний тиск - 135/86 мм рт. ст., пульс - 78 ударів за 1 хвилину, повний, не напружений. Язик обкладений густим брудним жовтуватим нальотом. Печінка виступає на 3,5 см із підбер'я, печінковий край чутливий при пальпації. За даними сонографічного обстеження органів черевної порожнини: помірно виражена гепатомегалія, печінка підвищеної ехоісχύльності.

Аналіз крові: Нв - 142 г/л, Ер.-4,35-10⁹/л, ШОЕ - 19 мм/год., Л-8,7-10⁹/л, е-2 %, п - 7 %, с - 53 %, л - 31 %, м - 7 %. Дані біохімічного обстеження: білірубін сироватки загальний - 22,1 мкмоль/л, білірубін прямий - 8,4 мкмоль/л, АлАТ - 1,87 ммоль/гл, АсАТ - 1,48 ммоль/гл, тимолова проба - 5,2 од, СМ - 2,38 г/л, ДК - 17,3 мкмоль/л, МДА - 8,9 мкмоль/л, КТ - 228 МО/мгНв, СОД - 13,8 МО/мгНв. Аналіз мокротиння: слизово-гнійне, епітелій - плоский 2-3 в полі зору, епітелій бронхів - 1-3 в полі зору, лейкоцити - до цілого поля зору, еозинофіли - поодинокі, еритроцити - 1-2 в полі зору. Електрокардіограма (висновок): ритм синусовий, правильний, вертикальне положення електричної осі серця. Дослідження функції зовнішнього дихання (відносно належних величин): життєва ємність легень - 61,3 %, форсована ємність легень - 78,6 %, об'єм форсованого видиху за першу секунду - 36,4 %, індекс Тіффно - 46,3 %. Висновок: порушення функції зовнішнього дихання III ступеня за змішаним типом. Рентгенограма органів грудної клітки (протокол): площа легневих полів та їхня прозорість збільшені, у прикореневій зоні виявляється посилення й деформація легеневого рисунка, корені ущільнені, протяжні. Купол діафрагми розташовується на рівні VII ребра, реберно-діафрагмальний синус розширений, контури серця не змінені. Висновок: ознаки хронічного бронхіту, емфіземи.

Діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень, III стадія, фаза загострення. Неалкогольний стеатогепатит, фаза загострення. Хронічна легенева недостатність II ступеня за змішаним типом.

Хворому Ш. призначено лікування відповідно до заявленого способу, а саме: антибіотик (аугментин) усередину по 1 таблетці (625 мг) 2 рази на добу, муколітик (АСС) по 1 таблетці (200 мг) 3 рази на добу, системний кортикостероїд (дексаметазон) внутрішньовенно крапельно по 12 мг 1 раз на добу за схемою зниження до 4 мг, інгаляційний Р-агоніст пролонгованої дії у фіксованій комбінації з інгаляторним кортикостероїдом (серетид дискус 500/50 (флутиказон/сальметерол)) по 1 інгаляції 2 рази на добу, еуфілін Н, галавіт, як гепатопротектор

есслівер форте всередину по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 3 місяців і додатково як протизапальний засіб - рофлуміласт усередину по 1 таблетці (500 мг) 1 раз на добу постійно.

Під впливом заявленого способу лікування відмічалася позитивна динаміка клінічних показників: загальна слабкість зберігалась 4 доби від початку лікування, нездужання - 5 діб, зменшення толерантності до фізичного навантаження - 4 доби. Наприкінці першого тижня від початку лікування кашель, задишка й кількість харкотиння повернулися до рівнів, які були до загострення. Субіктиричність склер ліквідувалася на 9-у добу лікування, тяжкість у правому підребер'ї й болючість печінкового краю при пальпації - на 11-у добу. Розміри печінки поступово зменшувалися, через 3 тижня лікування вона була на 1-2 см нижче краю реберної дуги, її щільність при пальпаторному дослідженні також зменшилась. При фізикальному обстеженні встановлено, що до кінця другого тижня від початку лікування суттєво зменшилася кількість сухих хрипів у легенях і зникли вологі хрипи.

Аналіз крові: Нв - 143 г/л, Ер.- $4,05 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 8 мм/год., Л.- $5,8 \cdot 10^9$ /л, е-3 %, п - 4 %, с - 67 %, л - 22 %, м - 4 %. Повторне біохімічне обстеження дозволило встановити нормалізацію всіх вивчених біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки: вміст загального білірубіну в крові складав 15,4 мкмоль/л, прямого білірубіну - 3,8 мкмоль/л, активність АлАТ - 0,62 ммоль/гл, АсАТ - 0,56 ммоль/гл, показник тимолової проби - 3,5 од., СМ-0,56 г/л, ДК -6,9 мкмоль/л, МДА -3,7 мкмоль/л, КТ - 383 МО/мгНв, СОД - 27,5 МО/мгНв. Аналіз мокротиння: слизове, епітелій - плоский 1-2 в полі зору, епітелій бронхів - до 2 у полі зору, лейкоцити - 1-2 в полі зору, еозинофіли - 1-2 в полі зору. Отже, використання заявленого способу лікування хворого Ш. на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, забезпечило прискорення його одужання й досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії даної поєднаної патології, ліквідацію СМІ, зниження активності ПОЛ і нормалізацію активності ферментів системи АОЗ.

Диспансерне обстеження протягом одного року дозволило встановити тривалість досягнутої ремісії. За наступний рік хворий Ш. переніс загострення ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, що вказує на ефективність заявленого способу лікування даної коморбідної патології.

Таким чином, заявлений спосіб лікування хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, має суттєві переваги над відомим способом-прототипом, оскільки сприяє прискоренню досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії цієї коморбідної патології й попереджає розвиток у них подальших загострень. До того ж він не потребує дефіцитних ліків, не викликає будь-яких побічних реакцій, у тому числі алергічних, а тому може бути рекомендований для широкого використання як в умовах стаціонарів, так і в амбулаторно-поліклінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом, що включає введення антибактеріальних препаратів, муколітиків, системних та інгаляційних кортикостероїдів, інгаляційних бронхолітиків, еуфіліну Н, гепатозахисних препаратів та імуноактивних засобів, який **відрізняється** тим, що як препарат з гепатопротекторними властивостями вводять есслівер форте й додатково - засіб з протизапальною дією рофлуміласт.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що есслівер форте вводять усередину по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 3 місяців поспіль.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що рофлуміласт вводять усередину по 1 таблетці (500 мг) 1 раз на добу постійно.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601