



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120694** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61K 31/00

A61K 36/18 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 05790	(72) Винахідник(и): Андросов Євген Дмитрович (UA), Жерновая Марина Євгеніївна (UA), Балак Сергій Олексійович (UA), Васильєва Ірина Михайлівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 12.06.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2017	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21	(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

(57) Реферат:

Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, при якому виконують введення імуноактивних препаратів, зокрема поліоксидонію. Додатково вводять фітозасіб авеол (настоянку вівса посівного). Авеол вводять усередину по 15-20 крапель 2-3 рази на добу за 25-30 хвилин до вживання їжі протягом 4-6 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

UA 120694 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використана для медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю в сучасних умовах неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) серед хронічних уражень печінки. Встановлено, що НАСГ формується на тлі попереднього ожиріння печінки, тобто стеатозу (перший поштовх), при впливі на організм хворого додаткових патогенних агентів, які викликають оксидантний стрес і підвищення вмісту в крові, зокрема прозапальних цитокінів (так звана концепція другого поштовху). Це дозволяє вважати важливим проведення медичної реабілітації хворих на НАСГ з метою попередження можливого подальшого прогресування стеатогепатиту.

Існує спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, що включає призначення раціональної дієти, полівітамінів і ліпотропних препаратів [Фадєєнко Г.Д. Прогноз, ефективність лечения и реабилитации больных с неалкогольным стеатогепатитом / Г.Д. Фадєєнко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 1. - С. 8-13].

Однак клінічний досвід показує, що використання цього способу не забезпечує досягнення тривалої ремісії майже в половині хворих на НАСГ.

Відомий також спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ шляхом введення таким пацієнтам повторних курсів гепатозахисних препаратів рослинного походження, наприклад силібору або карсилу [Опанасюк Н.Д. Неалкогольный стеатогепатит: современные подходы к лечению и медицинской реабилитации / Н.Д. Опанасюк // Ліки України. - 2006. - № 3. - С. 20-24].

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередній, але при його використанні у 20-25 % хворих на НАСГ теж не відмічається досягнення стійкої й тривалої ремісії стеатогепатиту.

У зв'язку з цим було запропоновано поряд з повторними курсами гепатозахисних препаратів рослинного походження з метою проведення медичної реабілітації призначати хворим на НАСГ засобів антиоксидантної дії, зокрема аскорбінової кислоти й токоферолу ацетату [Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. - 2006. - № 2. - С. 10-14].

Однак при використанні даного способу в частині хворих на НАСГ не вдавалося в ході медичної реабілітації досягнути стійкої й тривалої ремісії стеатогепатиту, що в патогенетичному плані пов'язано зі збереженням негараздів в імунній системі на тлі пригнічення ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту.

Тому був запропонований спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, який включає введення цим хворим імуномодулятора поліоксидонію [Пат. № 32678, Україна, МПК А61К 36/00. / Фролов В.М., Терьшин В.О., Андросов Є.Д. - 3. № u200800423, Заявл. 14.01.2008, Опубл. 26.05.2008, бюл № 10. Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит].

Даний спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

До недоліків прототипу належить те, що в деяких хворих на НАСГ при використанні цього способу зберігаються зсуви з боку окремих імунологічних показників і концентрації в крові так званих "середніх молекул" (СМ).

В основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності існуючого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ шляхом прискорення досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання й нормалізації імунологічних показників.

Поставлена задача вирішується шляхом додатково введення хворим з НАСГ сучасного фітозасобу - авеолу.

Авеол - це спиртова настойка трави вівса посівного (Hb. Avenae sativa L.) у співвідношенні 1:5. Авеол належить до фармакологічної групи тонізуючих засобів. Дія препарату обумовлена властивостями компонентів, які входять до складу трави вівса посівного: з наявністю індольного алкалоїду авеніну пов'язана седативна дія настойки, три терпенові сапоніни обумовлюють стимулюючий, антидепресивний та адаптогенний ефект, сприяють підвищенню розумової й фізичної працездатності, стимуляції неспецифічного імунітету. Стерини й сапоніни, за рахунок структурної подібності до холестерину, мають здатність впливати на його обмін в організмі, що реалізується протисклеротичним ефектом. Основний клітинний механізм дії вівса посівного полягає в поліпшенні енергозабезпечення тканин і клітин, підвищенні їх функціональної активності мембраностабілізуючими й антиоксидантними властивостями. Трава вівса посівного містить органічні кислоти - щавлеву, малонову, ерукову, а також кумарин, скополетин, вітаміни А, Е, В₁, В₂. Авеол зареєстрований в Україні як лікарський препарат (реєстраційне посвідчення № UA/9746/01/01) і дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України № 34 від 18.01.2013).

Теоретична ефективність способу, що заявляється, базується на вперше встановленій в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці закономірності, що призначення пацієнтам з НАСГ фітозасобу авеола разом з поліоксидонієм нормалізує їх загальний стан і самопочуття, виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект, сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, досягненню стійкої й тривалої ремісії захворювання, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень й, таким чином, обумовлює досягнення задачі корисної моделі. Крім цього введення авеолу не має протипоказань, не спричиняє будь-яких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, і тому може при необхідності призначатися повторними курсами, залежно від досягнутого ефекту. Раніше з метою медичної реабілітації хворих на НАСГ комбінація зазначених препаратів не використовувалася, що робить пропозицію авторів корисною моделі новою й перспективною.

Заявлений спосіб здійснюють таким чином. Хворим з наявністю НАСГ, які потребують проведення медичної реабілітації, вводять поліоксидоній в середньотерапевтичних дозах і додатково - фітозасіб авеол усередину по 15-20 крапель 2-3 рази на добу за 25-30 хвилин по вживання їжі протягом 4-6 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Лабораторними критеріями ефективності призначення авеолу є ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів ($CD4^+$) та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$, зниження рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) до верхньої межі норми й концентрації СМ, що свідчить про відновлення імунологічного гомеостазу. Саме сполучене введення поліоксидонію та авеолу сприяє патогенетично позитивним зсувам вищезгаданих лабораторних показників, а в клінічному плані - досягненню стійкої й тривалої ремісії НАСГ, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень захворювання. Дози й курси введення авеолу були підібрані нами дослідним шляхом. Саме при такій схемі введення авеолу забезпечуються вищезазначені позитивні зсуви лабораторних показників. Отже новими є як сама комбінація препаратів, так і схема застосування авеолу.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з НАСГ, які підлягали проведенню медичної реабілітації: основна (72 особи), які отримували курс медичної реабілітації за допомогою заявленого способу, і група зіставлення (80 осіб), яка отримувала медичну реабілітацію відповідно до 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 авеолу починалося, як правило, безпосередньо в період чергового загострення НАСГ і проводилося переважно в амбулаторних умовах або в денному гастроентерологічному стаціонарі.

До початку проведення курсу медичної реабілітації хворих на НАСГ в обох групах була однотипна клінічна симптоматика, що характеризувалася наявністю загальної слабкості, нездужання, субіктичності склер, зниження апетиту й працездатності, тяжкості в правому підребер'ї, обкладеності язика нальотом, гіркоти в роті, гепатомегалії, чутливості печінкового краю при пальпації, підвищеної стомлюваності.

Клінічне обстеження в динаміці дозволило встановити, що у хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, мало місце прискорення ліквідації патологічної симптоматики й досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання в порівнянні з пацієнтами, яким медична реабілітація проводилася з використанням способу-прототипу (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого й відомого способів медичної реабілітації хворих на НАСГ на клінічну симптоматику, пов'язану з ураженням печінки ($M \pm m$)

Клінічні показники	Групи обстежених		Р
	основна (n=72)	зіставлення (n=80)	
Тривалість збереження (діб):			
гіркоти в роті	5,2±0,3	8,5±0,4	<0,05
тяжкості в правому підребер'ї	5,4±0,3	8,6±0,4	<0,05
обкладеності язика нальотом	9,9±0,4	13,5±0,5	<0,01
гепатомегалії	13,7±0,5	17,4±0,6	<0,01
чутливості печінкового краю	3,9±0,2	7,0±0,3	<0,05
субіктеричності склер	4,2±0,2	7,2±0,3	<0,05
підвищеної стомленості	4,8±0,2	7,7±0,3	<0,05
загальної слабкості	5,3±0,3	8,3±0,4	<0,05
нездужання	4,7±0,2	8,2±0,4	<0,01
зниження апетиту	4,8±0,2	8,1±0,4	<0,05
зниження працездатності	5,0±0,3	8,4±0,4	<0,05

Примітка: у таблицях 1 і 2 стовпчик P - вірогідність різниці між показниками основної групи й групи зіставлення.

З таблиці 1 видно, що в основній групі хворих відмічено скорочення тривалості збереження гіркоти в роті відповідно до групи зіставлення на $3,3 \pm 0,2$ доби, тяжкості в правому підребер'ї - на $3,2 \pm 0,2$ доби, обкладеності язика нальотом - на $3,6 \pm 0,3$ доби, гепатомегалії - на $3,7 \pm 0,3$ доби, чутливості печінкового краю при пальпації - на $3,1 \pm 0,25$ доби, субіктеричності склер - на $3,0 \pm 0,2$ доби, підвищеної стомленості - на $2,9 \pm 0,1$ доби, загальної слабкості - на $3,0 \pm 0,1$ доби, нездужання - на $3,5 \pm 0,3$ доби, зниження апетиту - на $3,3 \pm 0,2$ доби, зниження працездатності - на $3,4 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05-0,01$).

Отже, отримані дані свідчать, що призначення хворим основної групи комбінації поліоксидонію та фітозасобу авеолу, згідно з заявленим способом медичної реабілітації, сприяє вірогідному прискоренню ліквідації клінічних симптомів, що характеризували наявність загострення НАСГ. Це свідчить про ефективність заявленого способу й перспективність його використання в клінічній практиці. Спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню досягнення клінічної ремісії в середньому на $3,3 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$).

При лабораторному обстеженні встановлено, що у хворих обох груп до початку проведення медичної реабілітації мали місце аналогічні зсуви з боку імунологічних показників, а саме Т-лімфопенія, тобто зниження кількості загальної популяції Т-клітин ($CD3^+$), а також циркулюючих Т-хелперів та імунорегуляторного індексу, вмісту в крові ЦІК і СМ, що теж свідчило про однотипність груп в імунологічному плані (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого й відомого способів
медичної реабілітації хворих з НАСГ на імунологічні показники ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Основна група (n=72)	Група зіставлення (n=80)	P
CD3 ⁺ , %	69,3±2,2	50,3±1,7*	49,1±1,6*	>0,05
		68,2±2,1	59,8±1,9*	<0,05
CD4 ⁺ , %	45,6±1,8	30,1±1,3**	31,7±1,4**	>0,05
		46,3±1,6	38,2±1,5*	<0,05
CD8 ⁺ , %	22,9±1,2	20,8±0,8	21,8±0,9	>0,05
		22,6±1,1	21,2±1,0	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	1,45±0,02***	1,45±0,02***	>0,05
		2,05±0,04	1,80±0,03**	<0,01
ЦІК, г/л	1,88±0,03	2,94±0,11***	3,07±0,10***	>0,05
		1,89±0,03	2,31±0,05**	<0,01
СМ, г/л	0,53±0,03	2,53±0,09***	2,42±0,08***	>0,05
		0,59±0,04	0,87±0,05***	<0,01

Примітка: у чисельнику - значення показників до початку проведення медичної реабілітації, у знаменнику - після її завершення; вірогідність різниці відносно норми:

* - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

Після завершення медичної реабілітації у хворих основної групи відмічена чітка позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів та імунорегуляторного індексу, нормалізація рівня ЦІК і зменшення до верхньої межі норми концентрації СМ.

У групі зіставлення позитивна динаміка вивчених показників була суттєво меншою. Тому в цій групі хворих зберігалися Т-лімфопенія, вірогідне зниження кількості циркулюючих Т-хелперів та імунорегуляторного індексу, підвищення концентрація ЦІК і СМ. Таким чином, використання заявленого способу медичної реабілітації НАСГ патогенетично обґрунтоване, оскільки позитивно впливає на імунологічні показники й концентрацію СМ.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року було встановлено, що в основній групі за цей період загострення хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) відмічалися в 2 пацієнтів (2,78 %), а в групі зіставлення - у 4 хворих (5 %), тобто в 1,80 рази частіше ($P < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать, що у хворих основної групи скорочується тривалість збереження симптоматики, пов'язаної з наявністю загострення патології печінки, і нормалізуються вивчені імунологічні показники. Виходячи з цього, можна вважати, що використання заявленого способу перспективне в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1. Хворий Л., 49 років. Хворіє на НАСГ протягом останніх 6 років. Загострення патологічного процесу в печінці відмічає 2-3 рази на рік. Відмічає погіршення загального стану: поступово зростає загальна слабкість, нездужання, знизилися апетит і працездатність. Скаржиться на гіркоту в роті й тяжкість у правому підребер'ї. При огляді встановлена субіктеричність склер, язик густо обкладений білим нальотом. Пульс - 87 ударів за хвилину, відмічається виражена дихальна аритмія. Артеріальний тиск - 120/65 мм рт. ст. Тони серця - ритмічні, помірна тахікардія. У легенях - жорстке дихання, хрипів немає. Живіт м'який, чутливий в правому підребер'ї. Печінка помірно щільної консистенції, виступає на 2-3 см з-під краю реберної дуги, край печінки при пальпації чутливий, заокруглений. Температура тіла 36,8 °C. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини відмічається збільшення розмірів печінки, підвищення її ехоцильності.

При імунологічному дослідженні: Т-лімфопенія (CD3⁺-лімфоцитів - 51 %), зниження кількості Т-хелперів до 32 % та імунорегуляторного індексу до 1,52, підвищення концентрації ЦІК до 2,87 г/л і СМ - до 2,46 г/л.

Встановлений діагноз: НАСГ у фазі помірного загострення.

Хворому було призначено проведення медичної реабілітації згідно з заявленим способом, а саме поліоксидоній в середньотерапевтичних дозах і додатково - фітозасіб авеол усередину по 15 крапель 2 рази на добу за 25-30 хвилин до вживання їжі протягом 4 тижнів поспіль.

Під впливом терапії у хворого відмічена позитивна динаміка клінічної симптоматики: чутливість печінкового краю при пальпації зникла вже на 3-ту добу медичної реабілітації, субіктеричність склер, підвищена стомленість, нездужання, зниження апетиту й працездатності - на 4-ту добу, гіркота в роті, тяжкість у правому підребер'ї й загальна слабкість - на 5-ту добу, обкладеність язика нальотом суттєво зменшилася на 7-му й зникла на 9-ту добу. Тривалість збереження гепатомегалії склала 13 діб, на 17-ту добу печінка вже була по краю реберної дуги. Тим самим, клінічна ремісія хронічної патології ГБС досягнута на кінець третього тижня лікування.

Після завершення медичної реабілітації мала місце чітко позитивна динаміка імунологічних показників: підвищення кількості CD3⁺-лімфоцитів до 69 %, Т-хелперів - до 47 %, величини імунорегуляторного індексу до 2,04, а також зниження вмісту ЦІК і СМ до 1,82 г/л і 0,56 г/л відповідно.

При диспансерному нагляді хворого протягом 1 року загострень НАСГ не встановлено. Отже, проведення лікування, відповідно до заявленого способу, забезпечило прискорення досягнення ремісії НАСГ, нормалізацію імунних показників, досягнення стійкої ремісії хвороби.

Приклад 2. Хвора Д., 47 років. Хворіє на НАСГ протягом останніх 10 років, неодноразово лікувалася як амбулаторно, так і в гастроентерологічному стаціонарі. При черговому загостренні стеатогепатиту скаржилася на слабкість, нездужання, тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту й працездатності. При огляді хворої виявлено обкладеність язика брудним жовтуватим нальотом, збільшення й підвищення щільності печінки, яка виступає на 3-4 см з-під краю реберної дуги, чутливість печінкового краю при пальпації, субіктеричність склер.

При імунологічному обстеженні у хворої встановлена наявність чітко вираженого вторинного імунодефіциту: кількість Т-клітин складала 49 %, Т-хелперів - 30 %, коефіцієнт CD4/CD8 був знижений до 1,43, концентрація ЦІК була підвищена до 3,08 г/л, а СМ - до 2,61 г/л.

При УЗД органів черевної порожнини відмічено збільшення печінки, підвищення її ехоцильності.

Встановлена наявність НАСГ у фазі загострення.

Було призначено проведення медичної реабілітації згідно з заявленим способом, а саме поліоксидоній в середньотерапевтичних дозах і додатково - фітозасіб авеол усередину по 20 крапель 3 рази на добу за 25-30 хвилин до вживання їжі протягом 6 тижнів поспіль.

Під впливом проведеного курсу медичної реабілітації у хворої мала місце позитивна динаміка клінічної симптоматики: чутливість печінкового краю при пальпації зникла на 4-ту добу, субіктеричність склер, підвищена стомленість, зниження апетиту й працездатності - на 5-ту добу, гіркота в роті, тяжкість у правому підребер'ї й загальна слабкість - на 6-ту добу, обкладеність язика нальотом суттєво зменшилася на 8-му й зникла на 10-ту добу. Тривалість збереження гепатомегалії склала 14 діб, на 19-ту добу печінка вже була по краю реберної дуги. Отже, наприкінці 3-го тижня з початку лікування була досягнута стійка ремісія хронічної патології ГБС.

Після завершення лікування хворої встановлена чітка позитивна динаміка імунологічних показників, а саме зростання кількості Т-лімфоцитів до 67 %, Т-хелперів до 45 %, величини імунорегуляторного індексу - до 1,96, зниження концентрації ЦІК - до 1,97 г/л і СМ - до 0,63 г/л.

За даними диспансерного обстеження хворої протягом 1 року загострень НАСГ не відмічено. Увесь цей термін зберігалася стійка ремісія патологічного процесу в ГБС і відсутність подальшого прогресування НАСГ. Лабораторне обстеження також дозволило відмітити, що весь цей період імунні та біохімічні показники, близькі до меж норми.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що заявлений спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ має суттєві переваги відносно способу-прототипу, які характеризуються прискоренням досягнення стійкої й тривалої клінічної ремісії НАСГ, відсутністю подальших його загострень, а в патогенетичному плані - нормалізацією імунологічних показників. Заявлений спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків, добре переноситься пацієнтами, а тому може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці при проведенні медичної реабілітації хворих на НАСГ в умовах терапевтичних, гастроентерологічних стаціонарів та амбулаторно-клінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, при якому виконують введення імуоактивних препаратів, зокрема поліоксидонію, який **відрізняється** тим, що додатково вводять фітозасіб авеол (настоянку вівса посівного).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що авеол вводять усередину по 15-20 крапель 2-3 рази на добу за 25-30 хвилин до вживання їжі протягом 4-6 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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