



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126581** (13) **U**

(51) МПК (2018.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 1/00

A61P 33/00

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2018 00836**

(22) Дата подання заявки: **30.01.2018**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.06.2018**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.06.2018, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):

**Андросов Євген Дмитрович (UA),
Терьошин Вадим Олександрович (UA),
Могиленець Олена Іванівна (UA),
Соломенник Ганна Олегівна (UA),
Бондаренко Ярослава Валеріївна (UA),
Компанієць Кіра Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

Голданська Анна Вадимівна

**(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ,
СПОЛУЧЕНИЙ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ НА ТЛІ ДИСБІОЗУ**

(57) Реферат:

Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом подразненого кишечника на тлі дисбіозу включає введення фітозборів (Поліфіт П або збір печінковий), еубіотиків та імуноактивних препаратів. Як імуноактивний препарат вводять альфарекін.

UA 126581 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до гастроентерології, й стосується способів медичної реабілітації хронічної патології органів травлення.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю в сучасних умовах захворюваності на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який до того ж досить часто поєднується з синдромом подразненого кишечника (СПК) на тлі дисбіозу, особливо серед осіб молодого, найбільш працездатного віку. Наявність супутнього СПК негативно впливає як на загальний стан хворих, так і на імунну систему, сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів, що робить недостатньо ефективними існуючі способи лікування й медичної реабілітації хворих на дану поєднану (коморбідну) патологію.

Відомий спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з СІ ІК на тлі дисбіозу, шляхом введення гепатопротекторних препаратів з розторопші плямистої, антигістамінних засобів і ферментних препаратів [Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, П.Д. Опанасюк. - К.: Здоров'я, 2000. - 448 с.].

Однак, цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки в частини хворих спостерігається в подальшому наявність загострень НАСГ, поєднаного з СПК на тлі дисбіозу.

Відомий також спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, що включає введення пацієнтам фітозборів (Поліфіт П або збір печінковий) та еубіотиків [Семченко О.В., Мухина Л.В. Клиническая гастроэнтерология. - М.: Ладо, 2006. - 360 с.].

Але, при використанні даного способу мають місце зсуви деяких імунологічних показників і теж не відмічається досягнення стійкої й тривалої ремісії стеатогепатиту, а також ремісії СПК.

Тому був запропонований спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, який включає додаткове введення пацієнтам імуноактивного препарату нуклеїнату [Патент України на корисну модель № 61958. МПК А61К 31/00, А61К 31/7105. Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з синдромом подразненого кишечника на тлі дисбіозу. Опубл. 10.08.2011, бюл. № 15].

Однак, використання й цього способу не забезпечує нормалізації імунологічних показників, досягнення стійкої й тривалої ремісії основного захворювання й СПК.

У зв'язку з цим був запропонований спосіб медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, шляхом використання як імуотропного засобу імуноактивного препарату нуклексу [Патент України на корисну модель № 69685. МПК А61К 31/195, А61Р 1/00. Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з синдромом подразненого кишечника на тлі дисбіозу. Опубл. 10.05.2012, бюл. № 9].

Цей спосіб є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю й результатом, який може бути досягнутий, тому його вибрано як найближчий аналог.

До недоліків найближчого аналога належить те, що його використання у хворих з вихідними низькими показниками імунітету, особливо в тих, що мешкають в екологічно несприятливих регіонах, не забезпечує нормалізацію функціонального стану печінки, і тому патологічний процес у таких випадках має тенденцію до подальшого прогресування.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, прискорення досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання й відновлення імунологічного гомеостазу. Ця задача реалізується шляхом використання в якості імуноактивного препарату сучасного засобу альфарекіну.

Альфарекін виробляється ТОВ "Науково-виробнича компанія "Інтерфармбіотек" (м. Київ), зареєстрований в Україні як лікарський препарат (реєстраційне посвідчення № UA/15135/01/01) і дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ № 406 від 04.05.2016 р. Це лікарська форма інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини, синтезованого клітинами кишкової палички, у вигляді ліофілізату для розчину для ін'єкцій. Як і природний лейкоцитарний інтерферон, він має три основні види біологічної активності: імуномодулюючу, антивірусну й протипухлинну. Механізм дії препарату заснований на тому, що інтерферон, зв'язуючись з відповідними рецепторами клітин організму, індукує комплекс внутрішньоклітинних механізмів, що призводить до появи ферментів, які запобігають реплікації вірусів, збільшують фагоцитарну активність макрофагів, специфічну цитотоксичність лімфоцитів до клітин-мішеней.

Наша пропозиція базується на вперше встановленій закономірності, що введення альфарекіну дозволяє значно поліпшити результати медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, що в патогенетичному плані пов'язано з активацією імунної системи. Раніше альфарекін при медичній реабілітації пацієнтів з цією коморбідною патологією не використовувався.

У технічному плані заявлений спосіб здійснюють таким чином: хворим на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, призначають фітозбори (Поліфіт П або збір печінковий) та еубіотики й

додатково як імуноактивний препарат вводять альфарекін внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10-14 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

При розробці корисної моделі нами було обстежено 115 хворих з діагнозом НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, з яких основна група (60 осіб) отримувала медичну реабілітацію згідно із заявленим способом й група зіставлення (55 хворих) - відповідно найближчого аналога. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, тривалістю, частотою загострень НАСГ і ступенем дисбіозу кишечника.

До початку проведення медичної реабілітації скарги в обстежених хворих обох груп були однотипними й відповідали клінічному діагнозу НАСГ, сполученого з СПК на тлі дисбіозу. Більшість обстежених скаржилася на тупий ниючий біль або тяжкість у правому підребер'ї, біль по ходу товстої кишки, здуття живота, бурчання в животі, гіркоту в роті, відрижку, нестійкий стілець. При об'єктивному обстеженні виявлялася помірна гепатомегалія (печінка виступала на 2-4 см з-під краю реберної дуги), чутливість печінкового краю й болісність по ходу товстої кишки при пальпації.

Встановлено також, що до початку проведення медичної реабілітації в обох групах мали місце помірно виражені порушення з боку імунологічних показників відносно норми (табл. 1).

Таблиця 1

Вихідні показники клітинної ланки імунітету в обстежених хворих на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу (M±m)

Вивчені показники	Норма	Групи обстежених хворих		P	
		основна (n=60)	зіставлення (n=55)		
CD3 ⁺	%	69,2±2,0	50,1±1,7*	50,8±1,6*	>0,1
	Г/л	1,3±0,04	0,82±0,03**	0,84±0,03**	>0,1
CD4 ⁺	%	45,5±1,5	37,5±1,2*	37,2±1,1*	>0,1
	Г/л	0,86±0,03	0,66±0,02**	0,63±0,02**	>0,1
CD8 ⁺	%	22,4±1,0	21,2±0,8	22,7±0,9	>0,1
	Г/л	0,42±0,02	0,35±0,01	0,40±0,01	>0,1
CD4/CD8		2,03±0,03	1,77±0,02*	1,64±0,02*	>0,1
РБТЛ з ФГА	%	68,8±2,5	46,9±2,2**	47,2±2,1**	>0,1

Примітки: у таблицях 1 і 2 вірогідність різниці відносно норми: * - при P<0,05, ** - P<0,01; *** - P<0,001; стовпчик P - достовірність різниці між показниками в основній групі й групі зіставлення.

Так, мало місце зниження кількості CD3 -лімфоцитів у середньому в 1,38 рази в основній групі й в 1,36 рази в групі зіставлення у відносному числі, а також в 1,59 рази й в 1,55 рази відповідно в абсолютній кількості, циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів (CD4⁺) - в 1,21 рази й в 1,22 рази у відносному підрахунку й в 1,30 рази й в 1,37 рази в абсолютному, величини імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - в 1,15 рази в основній групі й в 1,25 рази в групі зіставлення, а також показника реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) - в 1,47 рази й в 1,46 рази відповідно, що свідчило про суттєве пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів.

При повторному обстеженні, яке було проведено після завершення медичної реабілітації, встановлено, що в основній групі відмічена ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості Т-хелперів і значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищення до нижньої межі норми показника РБТЛ з ФГА. У групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, однак суттєво менше виражена: зберігалася помірна Т-лімфопенія, зниження кількості Т-хелперів і величини імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Показник РБТЛ з ФГА був вірогідно знижений як відносно норми, так і відносно аналогічного показника у хворих основної групи (табл. 2).

35

Таблиця 2

Вплив заявленого й існуючого способів медичної реабілітації па показники клітинної ланки імунітету в обстежених хворих (M±m)

Вивчені показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=60)	зіставлення (n=55)	

CD3	%	69,2±2,0	69,1±1,8	60,3±1,7*	<0,05
	Г/л	1,3±0,04	1,28±0,03	1,08±0,02*	<0,05
CD4 ⁺	%	45,5±1,5	44,3±1,4	39,8±1,3*	<0,05
	Г/л	0,86±0,03	0,82±0,02	0,71±0,02*	<0,05
CD8	%	22,4±1,0	22,3±1,2	22,2±1,1	>0,1
	Г/л	0,42±0,02	0,41±0,02	0,4±0,02	>0,1
CD4/CD8		2,03±0,03	2,03±0,02	1,79±0,02*	<0,05
РБТЛ з ФГА, %		68,8±2,5	67,5±2,4	59,4±2,3*	<0,05

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, обумовлює ліквідацію імунологічних порушень, сприяє підвищенню працездатності обстежених пацієнтів та якості їхнього життя.

5 Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий Л., 38 років. Страждає на НАСГ протягом останніх 5 років, загострення запального процесу в печінці відмічається 2-3 рази на рік, переважно після порушення дієти (вживання жирних, смажених і гострих страв). Два роки тому встановлена наявність СПК на тлі дисбіозу. Неодноразово лікувався в стаціонарі й амбулаторно. Чергове загострення НАСГ, сполученого з СГ1К на тлі дисбіозу, виникло вчора після надмірного вживання жирної смаженої їжі.

Хворий скаржиться на тяжкість у правому підребер'ї, періодично виникаючий біль, переважно після порушень дієти, загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності, гіркий смак у роті, сухість у роті, почашення випорожнень. При огляді: загальний стан задовільний. Склери субіктеричні. Живіт чутливий при пальпації в правому підребер'ї й по ходу нижнього відділу товстої кишки. Печінка виступає на 1-1,5 см з-під краю реберної дути, чутлива при пальпації, консистенція помірно щільна. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, розмитий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки. При мікробіологічному аналізі фекалій встановлені порушення мікробіоценозу, що характерні для дисбіозу кишечника.

Імунологічне обстеження: CD3⁺51 %, CD4⁺38 %, CD8⁺21 %, CD4/CD8-1,81. Показник РБТЛ з ФГА - 47 %.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного й інструментального обстеження встановлений діагноз: Неалкогольний стеатогепатит, стадія нестійкої ремісії. Синдром подразненого кишечника. Дисбіоз кишечника.

Призначено медичну реабілітацію, відповідно до заявленого способу, а саме: введення збору печінкового, еубіотиків і додатково альфарекіну внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10 діб поспіль.

30 При динамічному спостереженні встановлено, що використання заявленого способу медичної реабілітації позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворого. Через 2 тижні після початку лікування загальний стан його задовільний, тяжкість у правому підребер'ї й гіркота в роті зникли.

35 Імунологічне дослідження після завершення курсу лікування дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку вивчених імунологічних показників, а саме: підвищення кількості CD3⁺-клітин до 69 %, CD4⁺ - до 45 %, CD8⁺ - до 22 %. Відмічено також нормалізацію імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (2,05), показник РБТЛ з ФГА досягнув нижньої межі норми (68 %).

40 За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після виписки зі стаціонару загострень НАСГ на тлі СПК і дисбіозу не було, самопочуття й загальний стан здоров'я хворого зберігалися задовільними.

Приклад 2.

45 Хвора Ч., 48 років. Страждає на СПК протягом останніх 8 років, загострення запального процесу в печінці бувають 3-4 рази на рік. Три роки тому встановлена наявність СПК на тлі дисбіозу. Неодноразово лікувалася амбулаторно й стаціонарно, однак тривалого ефекту після проведеної терапії не відмічалася. Скаржиться на помірну загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, тяжкість і періодично виникаючий біль у правому підребер'ї, гіркоту в роті, чергування розрідженого стільця й закріпів.

50 При огляді: загальний стан задовільний. Живіт чутливий в правому підребер'ї й по ходу нижнього відділу товстої кишки. Печінка виступає на 1,5-2 см з-під краю реберної дуги, помірно щільна, печінковий край при пальпації чутливий. Заданими сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення

ехогенності паренхіми, розмитий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки. При мікробіологічному аналізі фекалій встановлені порушення мікробіоценозу, що характерні для дисбіозу кишечника.

5 Імунологічне обстеження: CD3⁺49 %, CD4⁺35 %, CD8⁺21 %, CD4/CD8-1,67. Показник РБТЛ з ФГА – 45 %.

Виходячи з результатів клініко-лабораторного й інструментального обстеження встановлений діагноз: Неалкогольний стеатогепатит, стадія нестійкої ремісії. Синдром подразненого кишечника. Дисбіоз кишечника.

10 Призначено медичну реабілітацію у відповідності до заявленого способу, а саме: фітозбір Поліфіт П, еубіотики й додатково альфарекін внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 14 днів поспіль.

15 При подальшому спостереженні встановлено, що використання заявленого способу медичної реабілітації позитивно впливало на клініко-лабораторні показники у хворої. Через 3 тижні після початку лікування загальний стан її був задовільний, скарги на стан здоров'я відсутні. Імунологічне обстеження: збільшення СОЗ⁺-клітин до 67 %, CD4 -лімфоцитів -до 44 %, CD8⁺ - до 22 %, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 2,00, показника РБТЛ з ФГА - до 66 %.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після виписки загострень НАСГ на тлі СПК і дисбіозу не було, самопочуття й стан здоров'я хворої зберігалися задовільними.

20 Таким чином, отримані дані свідчать про достатню ефективність заявленого способу медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з СПК на тлі дисбіозу, і суттєву перевагу його перед найближчим аналогом. Оскільки заявлений спосіб корисний, немає протипоказань для використання, не потребує коштовних і дефіцитних ліків, добре переноситься хворими, він може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.

25 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом подразненого кишечника на тлі дисбіозу, що включає введення фітозборів (Поліфіт П або збір печінковий), еубіотиків та імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять альфарекін.

30 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що альфарекін вводять внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10-14 днів поспіль.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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