



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36187 (13) A

(51) 6 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ

(21) 99116194

(22) 15.11.1999

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Наконечна Алла Анатоліївна, Драннік Георгій Миколайович, Горова Інна Леоніївна, Горовий Леонтій Федорович, Кушко Людмила Яківна, Ващенко Володимир Володимирович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ /НМУ/(57) Спосіб лікування хронічного гепатиту, що включає введення лікарських препаратів, який **від-різняється** тим, що як лікарський препарат призначають сорбент Мікотон в дозі 0,5 г за 1-1,5 години до їжі тричі на добу курсом 10 днів.

Винахід, стосується медицини, точніше клінічної імунології та гастроентерології і призначений для лікування хронічного гепатиту, який протікає з певними змінами стану імунної системи.

Хронічні гепатити займають одне з провідних місць в структурі хвороб органів травлення і це пов'язано з високим ступенем захворювання гострими вірусними гепатитами, негативним впливом лікарських та токсичних речовин [2, 7, 8, 13].

Неуклінне зростання рівнів захворюваності хронічними гепатитами викликає занепокоєність спеціалістів в усьому світі і спонукає до пошуку шляхів покращення ситуації.

Одним з провідних синдромів в клініці хронічних гепатитів є синдром ендогенної інтоксикації, розвиток якого призводить до накопичення в організмі проміжних та кінцевих продуктів нормального обміну, декомпенсації регуляторних систем та утворення у токсичних концентраціях їх ефекторних компонентів [2, 3, 7]. Наслідками та доказом цього є порушення білкового обміну, зокрема, транспортної функції альбуміну, тобто його здатності зв'язувати та переносити різні речовини в організмі [13, 14]. Ці зміни є однією з причин порушення імунорегуляторних механізмів - пригнічення як гуморальної, так і клітинної ланок імунітету, що в свою чергу обумовлює розвиток вторинного імунodefіциту [2, 6].

В зв'язку з цим надто актуальними та доцільними стають пошуки оптимальних засобів та методів детоксикації, а також шляхів корекції різноманітних форм дисбалансу імунної системи [3].

Аналіз існуючих способів лікування свідчить про їх недостатню ефективність відносно термінів отримання позитивних змін, їх виразності та стійкості, що призводить до частих загострень та змушує хворих приймати тривалі курси медикаментів.

Стан пацієнтів потребує певної, непередбаченої дією традиційних препаратів, корекції функціональної недостатності місцевого та системного імунітету [6, 9].

Відомий спосіб лікування хронічного гепатиту, який передбачає призначення жовчогінних, ферментних препаратів, гепатопротекторів, спазмолітиків та знеболюючих, вітамінів на протязі 21±3 днів [7, 9, 13]. Наприкінці цих термінів лікування біохімічні та імунологічні показники хворих не досягають норми, що, безумовно, уповільнює та скорочує строки ремісії. І тому досить актуальним та доцільним стає пошук нових шляхів в лікуванні хронічних гепатитів з використанням оптимальних засобів та методів детоксикації, а також корекцією різноманітних форм дисбалансу імунної системи [2, 3, 7, 9].

Відомий спосіб детоксикації - ентеросорбція, який заснований на зв'язуванні та виведенні з кишково-шлункового тракту з лікувальною та профілактичною метою ендогенних та екзогенних речовин, надмолекулярних структур та клітин. В якості сорбентів найчастіше використовують харчові волокна, вуглі, силикагелі, органомінеральні та композиційні сорбенти [3].

Найближчим аналогом (прототипом) способу лікування хронічного гепатиту є спосіб, в якому на фоні традиційного лікування використовують вуглецевий ентеросорбент антрален [3].

Але даний спосіб має наступні недоліки: недостатньо знижує частоту розвитку загострень, не призводить до майже повної нормалізації біохімічних та імунологічних показників, не виявляє безпосереднього впливу на імункомпетентні клітини та не скорочує термінів лікування.

Задача, яка вирішується способом, згідно з даним винаходом, полягає в скороченні термінів

лікування та зниження частоти загострень шляхом корекції імунних порушень у хворих хронічним гепатитом.

Мікотон розроблений в Інституті клітинної біології та генетичної інженерії НАН України.

Мікотон - це комплекс природних біополімерів, які отримують з клітинних стінок вищих базидіальних грибів. До його складу входить хітин - 70%, Р-1,3 та р-1.6-глюкани - 20%, меланінові пігменти - 10% [4].

Завдяки хітину Мікотон має унікальні високі сорбційні властивості по відношенню до іонів важких металів та радіонуклідів. В той же час хітин індиферентний до основних біогенних мікроелементів (Na, K, Ca та ін.). Тому його застосування не порушує сольовий обмін організму. Крім того, Мікотон сорбує численні ендотоксини, які накопичуються в результаті порушення функцій печінки, нирок та шлунково-кишкового тракту [4]. Враховуючи те, що хітин відноситься до класу полісахаридів, він також виявляє імуномодуючу активність, завдяки здатності впливати на імунокомпетентні клітини, зокрема, на макрофаги та лімфоцити [3, 4].

Крім того, особливістю Мікотона є те, що поряд з хітином він містить глюкани та меланіни, яким також притаманні імуномодуючі та антиоксидантні властивості [1, 3, 4].

Технічний результат, що досягається, буде полягати в значному скороченні термінів лікування хворих хронічним гепатитом та зменшенні частоти загострень.

Поставлена задача згідно винаходу вирішується тим, що у відомому способі лікування хронічного гепатиту у комплексі з традиційною терапією (жовчогінні, ферментні препарати, гепатопротектори, спазмолітики, знеболюючі та полівітаміни) в якості сорбента призначають препарат Мікотон в дозі 0,5 гр (одна чайна ложка) до їжі тричі на добу впродовж 10 днів.

Ознаками, які відрізняють спосіб лікування хронічного гепатиту, від способу-прототипу, є застосування в комплексі лікування препарату Мікотон, який виявляє не тільки дезінтоксикаційний, але й імуномодуючий ефект.

Результати проведених нами досліджень показали, що у хворих хронічним гепатитом спостерігаються певні зміни біохімічних та імунологічних показників. Відмічається підвищення рівня білірубину в середньому в 6-7-разів, АЛТ в 3,5 рази, АСТ в 7-8 разів, тимолової проби та лужної фосфатази в 2 рази. Відмічалась також гіпопротеїнемія, гіпоглобулінемія та дисглобулінемія за рахунок підвищення вмісту  $\gamma$ -глобулінів у 2 рази. Слід підкреслити, що у хворих поряд зі зниженням рівня сироваткового альбуміну на 26,5% спостерігається погіршення його транспортної функції в 6 разів, про що свідчить здатність зв'язувати маркерний фарбник. А це в свою чергу є наслідком та доказом наявності синдрому ендогенної інтоксикації.

Поряд з клінічними ознаками та біохімічними показниками у хворих хронічним гепатитом спостерігаються порушення імунного статусу. Це проявляється в підвищенні рівня імуноглобулінів в 1,5-2,8 рази, імунних комплексів в 11 разів, зниження загальної кількості Т клітин (CD3+) на 33% переважно за рахунок Т-хелперів (CD4+) та підвищенні

кількості В клітин (CD19+) майже в 2 рази. Порушення в імунному статусі проявляються і в функціональному стані імунокомпетентних клітин. Про це свідчить зниження поглинаючої активності цих клітин. Поряд з цим відмічається підвищення спонтанної продукції прозапального монокіну інтерлейкіну-1 на 63% порівняно з контролем.

Застосування Мікотону, на відміну від традиційного лікування з використанням вугільних сорбентів, призводило до значного та швидкого покращення клінічних ознак у хворих хронічним гепатитом (зменшення больового синдрому, зникнення диспептичних явищ та жовтяниці). Відмічалась чітка та вірогідна нормалізація біохімічних показників крові, а саме зниження рівнів білірубину в 5-6 раз, активності АЛТ в 3 рази, АСТ в 6 раз, лужної фосфатази та тимолової проби в 1,5-2 рази (табл. 1).

Використання Мікотону сприяло не тільки збільшенню альбуміну в сироватці крові, але й підвищувало його зв'язуючу здібність по відношенню до маркера в 5 разів, тобто нормалізувалась транспортна функція альбуміну, що призводило до зменшення явищ ендогенної інтоксикації та підтверджувало дезінтоксикаційний ефект препарату.

Терапія Мікотоном призводила до нормалізації імунологічних показників, а саме кількості Т- та  $\beta$ -лімфоцитів, рівня імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів, а також підвищення поглинаючої активності лімфоцитів та зниження продукції ІЛ-1 (табл. 2).

Спосіб лікування, згідно з даним винаходом, здійснюється наступним чином: до початку лікування за способом, який пропонується, виконують наступне: збирають анамнез, в тому числі скарги, а також з якого часу вважає себе хворим, визначають клінічні ознаки вторинного імунодефіциту, супутні захворювання, проводять загальноклінічні методи діагностики, проводять дослідження імунного стану хворих, зокрема, визначають кількісні та функціональні показники клітинного та гуморального імунітету.

Потім хворим призначають Мікотон наступним чином: по 0,5 гр (одна чайна ложка) в 1/3 склянці води за 1,5 години до їжі тричі на добу. Курс лікування складав 10 днів. Препарат добре переноситься усіма хворими, сторонніх ефектів не спостерігається. Контроль ефективності лікування здійснюється на основі оцінки клінічних ознак, біохімічних та імунологічних показників до та після лікувального курсу.

За останній рік на базі клініки кафедри клінічної імунології та алергології (Вузлова лікарня № 1 станції Дарниця, м. Київ, вул. Сімферопольська, 8) було проліковано даним способом, 25 хворих з діагнозами: 17 з хронічним активним гепатитом, 8 - з хронічним персистуючим гепатитом (HBV-19, HBC-6) віком від 28 до 62 років. Позитивний ефект спостерігався в усіх хворих.

Таким чином, спосіб лікування хронічного гепатиту, виявляє дезінтоксикаційний та імуномодуючий ефект, що забезпечує значне скорочення термінів лікування та зменшення числа загострень і, таким чином, збільшує тривалість ремісії. Мікотон не заважає проведенню повного обсягу традиційної терапії та добре переноситься хворими. Це

дає можливість рекомендувати Мікотон в комплексній терапії хронічних гепатитів.

Джерела інформації.

1. Adachi Y., Okazaki M., Ohno N., Yadomae T. Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1-3)-beta-D-glucan, grifolan (GRN), isolated from *Grifola frondosa* // Biol. Pharm. Bull. - 1994; 17(12):1554-1560.

2. Буевров А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998; 5:18-21.

3. Беляков Н.А. // Энтеросорбция. - 1991:330.

4. Gorovoj L, Burdyukova L // Advances in Chitin Science. - 1995; 430-439.

5. Estrada A., Yun C.H., Van Kessel A., Li B., Hauta S., Laarveld B. Immunomodulatory activities of oat beta-glucan in vitro and in vivo // Microbiol. Immunol. - 1997; 41(12):991-998.

6. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998; 5:3-17.

7. Комаров Ф.И. Болезни печени и билиарной системы // Медицина. - 1995; 2: 128-146.

8. Клаус Дж. Лимфоциты. Методы // Москва, Мир. - 1990:395.

9. Кольцов П.А. Шатикин А.И. Практическая гастроэнтерология // Москва. - 1994:411-437.

10. Левковиц И., Пернис Б. Методы исследования в иммунологии // Мир. - 1981: 486.

11. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998; 5:7-13.

12. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бочкова Н.Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений // Киев. - 1995:211.

13. Подымова С.В. Болезни печени // Москва. - 1993:531.

14. Череп С.И. Транспортная функция альбумина // Бухарест. - 1975:294.

Таблица 1

Біохімічні показники хворих хронічним гепатитом до та після лікування

Показники	Норма	До лікування	Традиційне лікування +антраїлен	Традиційне лікування +Мікотон
Загальний білок, г/л	80,4 ±3,6	59,1±1,8	63,1±1,94	76,2 ±1,13
Глобуліни, г/л	27,2 ±1,85	43±1,6	34±1,78	30 ±1,53
$\alpha_1$ , %	3,7 ±0,23	5,4±0,3	4,2±0,45	3,4 ±0,39
$\alpha_2$ , %	5,8 ±0,63	10,3±0,4	8,1 ±0,62	5,8 ±0,56
$\beta$ , %	10,9 ±0,27	16,6±0,8	13,8±0,6	9,2 ±0,47
$\gamma$ , %	14,1±0,56	31,6±1,2	23,7±0,76	18,1 ±0,85
Альбуміни, г/л	46,2 ±1,2	34,6±0,97	38,7±1,2	43,4 ±0,98
Білірубін загальний, ммоль/л	15,83±0,76	93±2,2	38±1,3	24 ±1,65
Білірубін прямий, ммоль/л	8,9 ±1,6	69,1±2,1	29±1,6	19,4 ±0,96
Білірубін непрямої, ммоль/л	6,5 ±1,3	24±2,3	11,6±1,63	7±0,86
Тимолова проба, ЕД	3,05 ±0,4	7,1±0,93	4,6±0,57	3,2± 0,46
Активність АЛТ, ммоль/г*л	0,56± 0,03	2,2±0,12	1,4±0,07	0,82 ±0,2
Активність АСТ, ммоль/г*л	0,23 ±0,017	1,92±0,021	0,98±0,016	0,55 ±0,011
Лужна фосфатаза, ммоль/г*л	2,3 ±0,5	7,4±0,3	4,6±0,2	3,0±0,1

Таблица 2

Імунологічні показники хворих хронічним гепатитом до та після лікування

Показники	Норма	До лікування	Традиційне лікування + антраїлен	лікування з Мікотон
IgG, г/л	11,5±1,2	26,9±1,7	20,6±1,35	14,8±1,21
IgM, г/л	0,99±0,009	2,84±0,019	1,98±0,16	1,48±0,15
IgA, г/л	1,3±0,00.9	1,97±0,07	1,58±0,05	1,41±0,06
ЩК, г/л	0,04±0,002	0,47±0,03	0,28±0,03	0,13±0,02
CD3+, %	54±1,57	33,6±0,02	42,1±3,2	56,6±0,08
CD19+, %	17±1,4	31,4±1,9	29,2±1,25	27,4±2,04
CD4+, %	34±1,42	22,8±1,1	28,1±1,2	38,3±1,4
CD8+, %	28±0,98	21,8±1,2	19,2±1,1	16,1±1,8
Фагоцитарне число	6±0,16	4,3±9,25	4,9±0,3	9,2±0,35
Фагоцитарний індекс	72±1,6	81,7±3,25	75,1±2,4	76,2±2,3

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---