



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59670 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00
A61K 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

1

2

(21) u201013136

(22) 05.11.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ЄЛІЗАРОВА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, КУЗ-
НЕЦОВА ЛАРИСА ВОЛОДИМИРІВНА, ФРОЛОВ
ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ

(73) ЄЛІЗАРОВА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, КУЗ-
НЕЦОВА ЛАРИСА ВОЛОДИМИРІВНА, ФРОЛОВ
ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ

(57) 1. Спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що включає введення препаратів імунокорегуючої дії, який **відрізняється** тим, що як імунокорегуючий препарат вводять імуноактивний препарат галавіт.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що галавіт вводять внутрішньом'язово 100 мг на добу 1 раз в 3 дні, всього 10-15 ін'єкцій на курс в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до клінічної імунології й гепатології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням серед мешканців України й інших країн СНД, особливо тих, які постійно перебувають у великих промислових регіонах, у тому числі в Донбасі, в яких довкілля суттєво забруднено хімічними шкідливими речовинами (ксенобіотиками), хронічного дифузного ураження печінки - неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Відомо, що у патогенезі НАСГ вельми суттєва роль належить імунологічним порушенням, та, поперед усього, порушенням клітинної ланки імунітету. Тому вельми актуальним є розробка раціональних способів корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ.

Існує спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ шляхом призначення таким хворим імуноактивного препарату імунофану [Терешин В. А. Иммунологические нарушения у больных неалкогольным стеатогепатитом и рациональные подходы к их коррекции // Вопросы иммунопатологии и иммунореабилитации: Матер. III межвузовской научной конференции. - Курск, 2006. - С. 58-59].

Однак при використанні й цього способу в частини хворих на НАСГ досить тривалий час зберігаються як клінічні, так і біохімічні зсуви, що свідчить про збереження активного патологічного процесу в паренхімі печінки.

Відомий також спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ, який

включає введення таким хворим есенціальних фосфоліпідів разом з рослинними фітозборами, що володіють гепатопротекторними та імуноактивними властивостями, зокрема гепафіту-1 [Білоусова І. В., Гарник Т. П., Фролов В. М. Вплив гепафіту-1 на показники клітинного імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит // Віддалені наслідки впливу іонізуючого випромінювання: тези доп. Міжнародн. наук. - практ. конф. - Київ, 2007. - С. 225-226].

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередній, але в низці випадків він також не забезпечує нормалізації показників, що характеризують функціональний стан печінки та не викликає відновлення показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ.

Тому був запропонований спосіб корекції клітинних показників імунітету у хворих на НАСГ шляхом застосування імуноактивного препарату тималіну [Патент України на корисну модель № 31533. - МПК (2006) А61К 36/00. - Спосіб корекції імунного статусу хворих на неалкогольний стеатогепатит. - Опубл. 10.04.2008. - Бюл. № 7]. Однак введення тималіну позитивно впливає переважно на показники макрофагально-моноцитарної фагоцитуючої системи й в той же час не забезпечує повністю відновлення стану клітинної ланки імунної відповіді, оскільки впливає на клітинні (Т-клітини, В-клітини) показники суттєво менше, ніж на стан системи фагоцитуючих макрофагів.

(13) U

(11) 59670

(19) UA

Тому був запропонований спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ шляхом застосування додатково до загальноприйнятого лікування імуноактивного препарату тимогену.

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний як прототип.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих із НАСГ, зокрема з вираженим загостренням запального процесу в печінці, все ж таки ще зберігаються зсуви імунологічних показників, а саме показників клітинного імунітету.

Задачею корисної моделі було вдосконалення існуючого способу корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ, скорочення терміну й покращання результатів лікування шляхом введення як імуноактивного препарату галавіту.

Галавіт - новий сучасний імуноактивний препарат. Даний імуномодулятор є похідним амінофталгідрозида, що проявляє виражений модулюючий вплив на імунну систему. Його основні фармакологічні ефекти, виявлені при проведенні доклінічних випробувань, обумовлені здатністю позитивно впливати на функціонально-метаболічну активність макрофагів. Даний препарат оборотно (на 6-8 годин) інгібує надлишковий синтез фактора некроза пухлин, інтерлейкіну-1, активних форм кисню гіперактивними макрофагами, які зумовлюють ступінь запальних реакцій, тобто проявляючи протизапальний ефект. В той же час галавіт стимулює мікробіцидну систему нейтрофілних гранулоцитів, прискорює фагоцитоз та підвищує неспецифічну резистентність організму.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворим з наявністю НАСГ, які потребують проведення корекції показників клітинної ланки імунітету, на тлі загальноприйнятого лікування стеатогепатиту вводять галавіт внутрішньом'язово по 100мг на добу 1 раз в 3 дні всього 10-15 ін'єкцій на курс в залежності від досягнутого ефекту. Лабораторними критеріями ефективності призначення галавіту у хворих на НАСГ є чітка тенденція до ліквідації Т-лімфопенії, підвищення кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) і нормалізація співвідношення CD4/CD8, що свідчить про відновлення імунологічного гомеостазу. Саме введення галавіту сприяє в патогенетичному плані позитивним зсувам вищезгаданих лабораторних (імунологічних) показників, а в клінічному аспекті - досягненню стійкої й тривалої ремісії НАСГ, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень захворювання.

Вищевказані дози й курси введення галавіту були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій кратності введення галавіту забезпечується оптимальна динаміка імунологічних показників у крові. Отже новими є як сама пропозиція щодо введення галавіту, який нами вперше використовується в корекції імунного статусу хворих на

НАСГ, так і схема застосування галавіту при даній патології.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з НАСГ: основна (65 осіб), якій проводили корекцію показників клітинної ланки імунітету згідно до заявленого способу (тобто з використанням галавіту), і група зіставлення (60 осіб), якій проводили корекцію відповідно до відомого 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 галавіту починалося, як правило, безпосередньо в період чергового загострення НАСГ і проводилося переважно в амбулаторних умовах або в денному гастроентерологічному стаціонарі.

До початку проведення корекцію показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ, в обох групах, які були під наглядом, - основний, що отримувала імунокорекцію відповідно з заявленим способом, і зіставлення, в якій імунокорекція здійснювалася стосовно до способу-прототипу, була однотипова клінічна симптоматика загострення НАСГ, що характеризувалася наявністю помірної тяжкості в правому підребер'ї, болі або тяжкості в епігастрії, гіркоти в роті, відрижки, закрепи, чи їхнього чергування з проносами й метеоризму.

При проведенні комплексних імунологічних досліджень у осіб, що страждають на НАСГ було документовано, що у таких пацієнтів мають місце порушення з боку показників клітинної ланки імунітету. Вказані імунні порушення принципово характеризувались суттєвим зменшенням показника РБТЛ з ФГА, що свідчило про пригнічення функціонального стану Т-лімфоцитів, а також наявністю Т-лімфопенії різного ступеня вираженості та дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у зменшенні числа CD4+-клітин (циркулюючих Т-хелперів/індукторів) на фоні помірного зниження у частини обстежених числа Т-супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцити), в той час як вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження, як це відображено у таблиці 1.

Згідно цієї таблиці, зміни клітинної ланки імунітету характеризувалися вірогідним зниженням кількості лімфоцитів з фенотипом CD3+ (Т-лімфопенією) в основній групі в середньому до $(0,98 \pm 0,05)$ Г/л, в групі зіставлення - до $(0,99 \pm 0,03)$ Г/л, при нормі $(1,29 \pm 0,04)$ Г/л в абсолютному вираженні, що було менше за норму в 1,3 рази ($P < 0,05$). У відносному вираженні кількості лімфоцитів з фенотипом CD3+ в основній групі знижувалася до $(52,8 \pm 1,7)$ %, а в групі зіставлення - до $(53,2 \pm 1,8)$ %, що було менш нормальних значень у 1,3 рази ($P < 0,05$). Крім того, у хворих на НАСГ, був виявлений дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження числа лімфоцитів з хелперною активністю (CD4+) у більшості спостережених хворих як основної групи, так і групи зіставлення (табл. 1).

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ до початку корекції (М±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ		Р
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
CD3+ %	69,5±2,2	52,8±1,7*	53,2±1,8*	>0,1
Г/л	1,29±0,04	0,98±0,05*	0,99±0,03*	>0,1
CD4+ %	45,6±1,6	34,9±1,1*	35,3±1,2*	>0,1
Г/л	0,84±0,03	0,65±0,02*	0,66±0,02*	>0,1
CD8+ %	22,5±1,8	19,9±1,1	20,2±1,2	>0,1
Г/л	0,43±0,03	0,37±0,02	0,38±0,02	>0,1
CD22+ %	22,5±1,3	19,4±1,3	19,8±1,2	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,32±0,02	0,33±0,02	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,02	1,75±0,02*	1,74±0,02*	>0,1
РБТЛ з ФГА, %	65,2±2,8	45,8±1,9**	46,7±2,0**	>0,1

Примітки: в табл. 1-2 вірогідність різниці стосовно норми: * - при $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$; стовпчик Р - вірогідність розбіжностей між відповідними показниками основної групи та групи зіставлення.

При цьому число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+ складало у абсолютному відношенні в осіб основної групи в середньому ($0,65\pm0,02$) Г/л, у пацієнтів групи зіставлення - в середньому ($0,66\pm0,02$) Г/л (при нормі ($0,84\pm0,03$) Г/л), що було менш нормальних значень в 1,29 та 1,27 рази відповідно ($P<0,05$). Відносна кількість CD4+-клітин у хворих на НАСГ до початку корекції складала у хворих основної групи в середньому ($34,9\pm1,1$) %, що було менш значень норми в 1,3 рази ($P<0,05$); у пацієнтів групи зіставлення кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+-лімфоцитів) знижувалася в середньому в 1,29 рази стосовно норми та дорівнювала ($35,3\pm1,2$) %. Число Т-супресорів/кілерів (Т-клітини з фенотипом CD8+) у відносному вирахованні в обстежених осіб, хворих на НАСГ складало до початку корекції в основній групі в середньому ($0,37\pm0,02$) Г/л, в групі зіставлення - в середньому ($0,38\pm0,05$) Г/л (при нормі ($0,43\pm0,03$) Г/л; $P>0,05$); у відносному - ($19,9\pm1,1$)% та ($20,2\pm1,2$) % відповідно (при нормі $22,5\pm1,8$ %; $P<0,05$). Кількість клітин з фенотипом CD22+ у хворих основної групи становила в середньому у відносному вирахованні ($0,32\pm0,02$) %, а у пацієнтів групи зіставлення - ($0,33\pm0,02$) % при значеннях норми ($0,42\pm0,02$) %, у абсолютному вирахованні кількість В-клітин складала в основній групі пацієнтів ($19,4\pm1,3$) Г/л, а у хворих групи зіставлення - ($19,8\pm1,2$) Г/л (норма - $22,5\pm1,3$ Г/л). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/Ts) у більшості обстежених хворих на НАСГ мав чітку тенденцію до зниження, складаючи в основній групі пацієнтів $1,75\pm0,02$, а у осіб групи зіставлення - $1,74\pm0,02$ при значеннях норми $2,03\pm0,02$ ($P<0,05$).

При визначенні показників клітинного імунітету, окрім кількісної оцінки вмісту основних популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, була проаналізована також функціональна активність Т-клітин. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був в середньому в 1,42 рази нижче норми ($P<0,01$) у хворих основної групи та складав в середньому ($45,8\pm1,9$) %, у осіб групи зіставлення - в

1,39 рази та дорівнював ($46,7\pm2,0$) %, при нормі ($65,2\pm2,8$ %; $P<0,01$). Таким чином, у всіх хворих, що знаходилися під наглядом, які страждають на НАСГ, до початку проведення корекції виявляється вторинний імунодефіцитний стан по відносному супресорному варіанту, що потребує відповідних корекційних заходів.

При повторному обстеженні хворих на НАСГ після завершення курсу корекції імунного статусу було встановлено, що в основній групі (в якій корекція проводилася згідно до заявленого способу) у більшості випадків відмічалось також покращання загального стану хворих, суттєве зменшення частоти й вираженості попередніх їх скарг, що характеризували наявність загострення стеатогепатиту.

У той же час у пацієнтів групи зіставлення, в якій корекція проводилася згідно до відомого способу-прототипу, значно частіше зберігалися скарги на стан здоров'я, що були наслідком неповної ремісії хронічного патологічного процесу в печінці. Вони характеризувалися помірною тяжкістю в правому підребер'ї, гіркотою в роті, наявністю відрижки, закріпів або їхнього чергування з проносами, у низки хворих також тяжкості в епігастрії й метеоризму.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення корекції було встановлено, що в групі хворих на НАСГ, яка отримувала корекції клітинних показників імунітету у відповідності до заявленого способу, мала місце позитивна динаміка показників клітинної ланки імунітету, в той час як у хворих групи зіставлення за цей період відмічена суттєво менша позитивна динаміка вивчених імунологічних показників.

Дійсно, в основній групі хворих, що страждають на НАСГ, відмічалася більш значна позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, яка заключалася у ліквідації Т-лімфопенії, підвищенні кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+), нормалізації співвідношення CD4/CD8 (табл. 2).

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ після завершення корекції (М±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ		Р
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
CD3+ %	69,5±2,2	68,7±1,8	58,2±1,9*	<0,05
Г/л	1,29±0,04	1,22±0,04	1,03±0,03**	<0,01
CD4+ %	45,6±1,6	44,7±1,4	38,2±1,1*	<0,05
Г/л	0,84±0,03	0,83±0,03	0,71±0,02*	<0,01
CD8+ %	22,5±1,8	22,3±1,2	21,1±1,0	>0,05
Г/л	0,43±0,03	0,42±0,02	0,38±0,02	>0,05
CD22+ %	22,5±1,3	21,7±1,3	20,7±1,3	>0,05
Г/л	0,42±0,02	0,4±0,02	0,38±0,01	>0,05
CD4/CD8	2,03±0,02	1,98±0,02	1,87±0,02*	=0,05
РБТЛ з ФГА, %	65,2±2,8	62,5±2,0	54,4±1,8*	<0,05

У групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак вона була менш вираженою, ніж в основній групі. Тому у хворих групи зіставлення в періоді реконвалесценції зберігалися вірогідні зсуви з боку показників клітинної ланки імунітету, як відносно норми, так і відносно аналогічних показників у хворих основної групи. Так, у хворих групи зіставлення на момент завершення корекції зберігалася помірна Т-лімфопенія - кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ складала у абсолютному вираженні в середньому (1,03±0,03) Г/л, що було менш норми в 1,25 рази (P<0,01), у відносному вираженні кількість CD3+-клітин дорівнювала (58,2±1,9)%, тобто була зниженою в 1,19 рази стосовно норми (P<0,05). У осіб групи зіставлення на момент завершення корекції кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+) у відносному вираженні була в 1,2 рази менш норми (P<0,01) та до-

рівнювала в середньому (38,2±1,1) %, складаючи у абсолютному вираженні в середньому (0,71±0,02) Г/л, що було менш норми в 1,18 рази (P<0,05). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у осіб групи зіставлення складав 1,87±0,02, що було менш норми в середньому 1,1 рази (норма - 2,03±0,02; P<0,05).

Для більш детальної характеристики був проведений індивідуальний аналіз значень імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у обстежених осіб обох груп з використанням методу градацій.

При цьому було встановлено, що у переважної більшості хворих, що склали основну групу, а саме у 34 пацієнтів (52,3 %), значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 були у межах градацій 2,00-1,98 г/л, у 13 осіб (20,0 %) - в межах 1,97-1,95, у 11 обстежених (16,9 %) - в межах градацій 2,03-2,01 (табл. 3).

Таблиця 3

Градації імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у хворих на НАСГ на момент завершення корекції

Градації індексу CD4/CD8	Групи обстежених хворих	
	основна (n=65)	зіставлення (n=60)
2,06-2,04	3/4,6	0
2,03-2,01	11/16,9	0
2,00-1,98	34/52,3	0
1,97-1,95	13/20,0	0
1,94-1,92	4/6,2	0
1,91-1,89	0	6/10,0
1,88-1,86	0	37/61,7
1,85-1,83	0	12/20,0
1,82-1,81	0	3/5,0
1,79-1,80	0	1/1,7
Норма	2,03±0,02	

Примітка: в табл. 3 у чисельнику - абсолютна кількість хворих з даною градацією, у знаменнику - відносна кількість обстежених, які відносяться до даної градації (у %).

В той час у більшості осіб, хворих на НАСГ, що склали групу зіставлення, а саме у 37 осіб (61,7 %) значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8

знаходилися в межах градацій 1,88-1,86 при відсутності загальних градацій цього показника для обстежених основної групи та групи зіставлення.

Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, у хворих основної групи, на момент завершення корекції дорівнював (62,5±2,0) %, що вірогідно від норми не відрізняло-

ся. У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйнятну терапію, показник РБТЛ з ФГА на момент завершення лікування дорівнював $(54,4 \pm 1,8) \%$, що було вище вихідного значення в середньому в 1,16 рази, однак залишався менш норми в середньому в 1,2 рази та менш відповідного показника у основній групі в 1,15 рази ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що використання в якості засобу корекції показників клітинної ланки імунітету галавіту забезпечує практично повну нормалізацію імунного статусу хворих на НАСГ. Виходячи з цього, можна вважати, що галавіт має суттєві переваги перед іншими препаратами, які використовувалися у хворих на НАСГ, зокрема тимогеном, добре переносяться хворими, доступний за ціною, є в достатній кількості в аптечній мережі України й тому використання цього препарату перспективне в клінічній практиці. У зв'язку зі скороченням терміну лікування хворих у середньому на $2,1 \pm 0,1$ доби та покращенню його результатів, умовний економічний ефект від використання заявленого способу корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ, складає біля 280 гривень на 1 хворого.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий С, 40 років, працівник нафтопереробного комбінату. Хворіє на неалкогольний стеатогепатит протягом останніх 6 років, неодноразово лікувався як амбулаторно, так і в гастроентерологічному стаціонарі з приводу загострень НАСГ. Надійшов до денного гастроентерологічного стаціонару із скаргами на тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту, загальну слабкість, підвищену дратівливість, порушення сну, головний біль, нездужання, зниження працездатності.

Об'єктивно: загальний стан хворого середнього ступеню тяжкості, свідомість ясна. Шкіряні покриви блідого кольору, сухі, еластичність та тургор знижені. Видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору, вологі, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, безболісні, еластичні при пальпації. Дихання через ніс не утруднене, над поверхнею легень перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно дихання везикулярне, хрипів немає, частота дихальних рухів 16 в 1 хвилину. Серцева діяльність ритмічна, тони ясні, чисті. Пульс 78 ударів в хвилину, АТ 120/80 мм рт. ст. Язик вологий, обкладений сірим нальотом, зів чистий, лімфатичні вузли не збільшені. Живіт при пальпації м'який. Пальпаторно виявляється збільшення печінки - її край виходить на 3 см з-під краю реберної дуги, тупий, заокруглений, еластичний, помірно чутливий при пальпації. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Діурез та дефекація не порушені.

Ан. крові загальний: Ер. - $4,59 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 149 г/л, Л. - $6,7 \cdot 10^9/л$, е - 1, п - 5, с - 65, л - 21, м - 8; ШОЕ - 15 мм/год. Ан. сечі - кількість - 50 мл, щільність - 1015, колір - жовтий, білок - сліди, цукор - відсутній, лейкоцити - 2-3 у полі зору, еритроцити - 1 у полі зору, клітини - до 5 у полі зору, солі - ура-

ти. Біохімічні показники: білірубін загальний - 21,8 мкмоль/л; зв'язаний (прямий) - 9,8 мкмоль/л; вільний (непрямий) - 11,2 мкмоль/л; АлАТ - 1,26 ммоль/л-год, АсАТ - 0,92 ммоль/л-год, тимолова проба - 6,5 од. Дослідження крові на антитіла до вірусних гепатитів В, С та D методом ІФА дало негативні результати. УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена у розмірах, контури рівні, ехогеність підвищена, край рівний; капсула потовщена, жовчний міхур, селезінка, підшлункова залоза - без патології.

При імунологічному обстеженні: CD3+ - клітини - 53,0 %, CD4+ - 34,0 %, CD8+ - 20,0 %, CD22+ - 19,0 %, CD4/CD8 - 1,7, РБТЛ - 46,0 %.

У зв'язку з наявністю імунодефіцитного стану, поряд із загальноприйнятим лікуванням загострення НАСГ, хворий С отримав курс корекції показників клітинної ланки імунітету у відповідності до заявленого способу, а саме галавіт внутрішньом'язово 100 мг на добу 1 раз в 3 дні всього 10 ін'єкцій.

Під впливом проведеної корекції у хворого С. відмічається покращення самопочуття, вже на кінець 10-ої доби від початку лікування, що проявлялося нормалізацією апетиту, зменшенням тяжкості у правому підребер'ї, зменшенням розмірів печінки, зникненням її чутливості при пальпації. Через два тижні від початку корекції відмічено також покращення настрою, зменшення слабкості, підвищення працездатності.

Повторний огляд після завершення лікування: загальний стан хворого С. задовільний. Шкіряні покриви звичайного кольору. Язик вологий, чистий, лімфатичні вузли не збільшені. Дихання везикулярне, хрипів немає, частота дихальних рухів 16 в 1 хвилину. Тони серця ясні, ритмічні. Пульс 70 ударів в хвилину. Живіт округлої форми, не напружений. Печінка біля краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Стілець регулярний. Діурез не порушений.

Ан. крові загальний (перед випискою): Ер. - $4,4 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 149 г/л, Л. - $5,2 \cdot 10^9/л$, е - 1, п - 3, с - 66, л - 26, м - 4; ШОЕ - 5 мм/год. Ан. сечі - кількість - 60 мл, колір - солом'яно-жовтий, щільність - 1021, білок - сліди, цукор - відсутній, лейкоцити - 1-2 у полі зору, еритроцити - 1-2 у полі зору, клітини - до 5 у полі зору, солі - немає. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 20,2 мкмоль/л; зв'язаний (прямий) - 3,3 мкмоль/л; АлАТ - 0,54 ммоль/л-год, АсАТ - 0,37 ммоль/л-год, тимолова проба - 4,6 од. При імунологічному обстеженні на момент завершення лікування: CD3+ - клітини - 68,0 %, CD4+ - 45,0 %, CD8+ - 22,0 %, CD22+ - 22,0 %, CD4/CD8 - 2,05, РБТЛ - 66,0 %.

Загальний стан хворого С задовільний, покращилося самопочуття та працездатність. При диспансерному спостереженні протягом 1 року загострення хронічного патологічного процесу у печінці не відмічалось, показники клітинної ланки імунітету були в межах норми.

Приклад 2.

Хвора Н., 40 років, фармацевт. Хворіє на неалкогольний стеатогепатит протягом останніх 9 років, неодноразово лікувалася як амбулаторно, так і в гастроентерологічному стаціонарі з приводу

загострень НАСГ. Заявляє скарги на тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту, загальну слабкість, підвищену дратівливість, порушення сну, головний біль, нездужання, зниження працездатності.

При об'єктивному обстеженні: загальний стан задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного забарвлення. Шкіряні покриви бліді, сухі, чисті. Дихання везикулярне, хрипів немає, частота дихальних рухів 16 в 1 хвилину. Серцева діяльність ясна, ритмічна. Пульс 82 удари в хвилину, АТ 120/75 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який. Пальпаторно виявляється збільшення печінки - її край виходить на 3 см з-під краю реберної дуги, тупий, заокруглений, еластичний, помірно чутливий при пальпації. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Діурез та дефекація не порушені.

Ан. крові загальний: Ер. - $4,9 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 161г/л, Л. - $7,0 \cdot 10^9/л$, е - 1, п - 5, с - 63, л - 22, м - 9; ШОЕ - 12 мм/год. Ан. сечі - кількість - 55 мл, щільність - 1017, колір - жовтий, білок - сліди, цукор - відсутній, лейкоцити - 2-3 у полі зору, еритроцити - 1 у полі зору, клітини - до 5 у полі зору, солі - немає. Біохімічні показники: білірубін загальний - 20,3 мкмоль/л; зв'язаний (прямий) - 10,4 мкмоль/л; вільний (непрямий) - 9,9 мкмоль/л; АлАТ - 1,31 ммоль/л-год, АсАТ - 0,99 ммоль/л-год, тимолова проба - 7,1 од. Дослідження крові на антитіла до вірусних гепатитів В, С та D методом ІФА дало негативні результати. УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена у розмірах, контури рівні, ехогеність підвищена, край рівний; капсула потовщена, жовчний міхур, селезінка, підшлункова залоза - без патології.

При імунологічному обстеженні: CD3+ -клітини - 52,0 %, CD4+ - 33,0 %, CD8+ - 19,0 %, CD22+ - 20,0 %, CD4/CD8 - 1,74, РБТЛ - 45,0 %.

У зв'язку з наявністю імунодефіцитного стану, поряд із загальноприйнятим лікуванням загострення НАСГ, хворій Н. отримала курс корекції показників клітинної ланки імунітету у відповідності до заявленого способу, а саме галавіт внутрішньом'язово 100 мг на добу 1 раз в 3 дні всього 15 ін'єкцій.

Під впливом проведеного лікування у хворій Н. відмічається покращення самопочуття, вже на

кінець другого тижня від початку лікування, що проявлялося нормалізацією апетиту, зменшенням тяжкості у правому підребер'ї, зменшенням розмірів печінки, зникненням її чутливості при пальпації. Через 15 днів від початку лікування відмічено також покращення настрою, зменшення слабкості, підвищення працездатності.

Повторний огляд після завершення лікування: загальний стан хворої Н. задовільний. Шкіряні покриви звичайного кольору. Язик вологий, чистий, лімфатичні вузли не збільшені. Дихання везикулярне, хрипів немає, частота дихальних рухів 16 в 1 хвилину. Тони серця ясні, ритмічні. Пульс 70 ударів в хвилину. Живіт округлої форми, не напружений. Печінка біля краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Стілець регулярний. Діурез не порушений.

Ан. крові загальний: Ер. - $4,3 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 150г/л, Л. - 6,1 Г/л/л, е - 1, п - 3, с - 66, л - 26, м-4; ШОЕ - 6 мм/год. Ан. сечі - кількість - 45 мл, колір - солом'яно-жовтий, щільність - 1020, білок - сліди, цукор - відсутній, лейкоцити - 1-2 у полі зору, еритроцити - 1-2 у полі зору, клітини - до 5 у полі зору, солі - немає. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 18,4 мкмоль/л; зв'язаний (прямий) - 2,9 мкмоль/л; АлАТ - 0,5 ммоль/л-год, АсАТ - 0,35 ммоль/л-год, тимолова проба - 4,9 од. При імунологічному обстеженні на момент завершення корекції: CD3+ -клітини 69,0 %, CD4+ - 45,0 %, CD8+ - 22,0 %, CD22+ - 21,0 %, CD4/CD8 - 2,05, РБТЛ - 66,0 %.

Загальний стан хворої Н. задовільний, покращилося самопочуття та працездатність. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість досягнутої ремісії, яка зберігалася протягом цього періоду спостереження, показники клітинної ланки імунітету були в межах норми.

Отже, проведення корекції клітинних показників імунітету у хворих на НАСГ має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Заявлений спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків, доступний для хворих. Тому заявлений спосіб може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.