



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69974** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 37/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2011 12339</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Кузнецова Лариса Володимирівна (UA), Фролов Валерій Митрофанович (UA), Слізарова Тетяна Олександрівна (UA), Андросов Євген Дмитрович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>21.10.2011</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.05.2012</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2012, Бюл.№ 10</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Кузнецова Лариса Володимирівна,</b> бул. Лесі Українки, 19, кв. 101, м. Київ, 01133 (UA), <b>Фролов Валерій Митрофанович,</b> кв. Леваневського, 2, кв. 2, м. Луганськ, 91002 (UA), <b>Слізарова Тетяна Олександрівна,</b> пр. Маяковського, 89, кв. 80, м. Київ, 02232 (UA), <b>Андросов Євген Дмитрович,</b> кв. Ольховський, 10, кв. 244, м. Луганськ, 91015 (UA)

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб корекції імунного статусу хворих з неалкогольним стеатогепатитом включає введення препарату імунокорегуючої дії - поліоксидонію.

**UA 69974 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб і клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з поширеною захворюваністю на хронічну патологію печінки й жовчовивідних шляхів як в Україні, так і в інших країнах СНД, особливо за останні 10-15 років. При цьому, поряд з хворобами вірусного ґенезу (хронічні вірусні гепатити В і С), а також алкогольними ураженнями печінки, за даними медичної статистики, у теперішній час усе більшу увагу привертає патологія печінки невірусного й неалкогольного ґенезу й поперед усього - неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Вважають, що в сучасних умовах НАСГ - це друге за частотою повторювання хронічне дифузне ураження печінки після хронічних гепатитів вірусного ґенезу.

Встановлено, що в патогенезі НАСГ суттєву роль мають порушення з боку імунної системи. При цьому, існує концепція "двох поштовхів", яка пояснює формування НАСГ, виходячи з несприятливого впливу на гепатоцити факторів, що супроводжуються розвитком оксидативного стресу, посилюванням ліпопероксидації біомембран, у результаті чого відбувається подолання рівня нормального клітинного захисту, виникають некрози печінкових клітин і вторинно розвивається запальний процес у паренхімі органа, тобто саме НАСГ, який супроводжується вираженими зсувами з боку клітинної ланки імунної відповіді. Тому можна вважати доцільним проведення корекції порушень імунологічного гомеостазу з метою призупинення подальшого прогресування цього захворювання.

Існує спосіб корекції імунного статусу хворих з НАСГ шляхом призначення раціональної дієти, полівітамінів і гепатозахисних засобів, введення антиоксидантних препаратів, зокрема аскорбінової кислоти й токоферолу ацетату, виходячи з того, що вони поряд з антиоксидантними властивостями виявляють також імунокорегуючу дію [Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія.-2004. - № 1. - С. 17-24].

Але цей спосіб недостатньо ефективний і не забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу майже в половини хворих з НАСГ, особливо при частих загостреннях хронічного патологічного процесу в печінці.

Відомий також спосіб корекції імунного статусу хворих з НАСГ, який включає введення пацієнтам з даною патологією препаратів з тимусу, зокрема тактивіну або тималіну [Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія.-2006. - № 4. - С. 13-17].

Це більш ефективний, ніж попередній спосіб корекції імунного статусу хворих з НАСГ, який забезпечує відновлення імунного гомеостазу в 75-80 % хворих з даною патологією. Однак все ж таки в 20-25 % хворих з НАСГ, особливо при частих загостреннях патологічного процесу в печінці, зберігаються вірогідні зсуви з боку імунних показників, особливо тих, що характеризують стан клітинної ланки імунітету. Крім того, оскільки до складу цих обох препаратів тимусу - як тималіну, так і тактивіну входять поряд з гормональними сполуками також баластні білки, при їхньому введенні можливо виникнення алергічних реакцій, а при тривалому або повторному застосуванні - навіть аутоімунних процесів.

Тому був запропонований спосіб корекції імунного статусу хворих з НАСГ, який передбачає введення як засобу імунокорекції препарату циклоферону [Патент України на корисну модель № 58758. МПК (2011.01) А61К 31/195, А61Р 1/16, А61Р 37/00. Спосіб корекції імунного статусу хворих з неалкогольним стеатогепатитом. Опубл. 26.04.2011, Бюл № 8].

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

До недоліків найближчого аналога відноситься те, що й при його використанні все ж таки в деяких хворих з НАСГ ще зберігаються зсуви з боку імунних показників, що характеризують стан клітинної ланки імунітету.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу корекції імунного статусу хворих з НАСГ, а саме прискорення досягнення нормалізації імунологічних показників і запобігання можливих побічних реакцій, у тому числі алергічних.

Поставлена задача вирішується шляхом введення хворим з НАСГ як засобу імунокорекції сучасного імуноотропного препарату поліоксидонію.

Поліоксидоній (ПО) - це сучасний імуноактивний препарат, який крім імуномодуючої дії має також детоксикуючу, антиоксидантну та протизапальну активність, сприяє зменшенню аутоалергічних та аутоімунних процесів.

Наша пропозиція щодо створення корисної моделі базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці закономірності, що введення хворим з НАСГ ПО не тільки обумовлює відновлення імунологічного гомеостазу, але також нормалізує загальний стан і самопочуття пацієнтів і в клінічному плані сприяє досягненню стійкої й тривалої

ремісії НАСГ, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень цього захворювання, особливо при здійсненні повторних курсів введення ПО й, таким чином, обумовлює вирішення задачі корисної моделі. Крім того, введення ПО не має протипоказань, не спричиняє будь-яких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, і тому цей препарат може при необхідності призначатися повторними курсами, у залежності від досягнутого ефекту. Раніше з метою корекції імунного статусу хворих з НАСГ ПО не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворим з наявністю НАСГ, які потребують проведення корекції імунного статусу, вводять як імуноактивний препарат ПО внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на добу протягом 3-5 діб поспіль та потім ще роблять 3-6 ін'єкцій цього препарату, у залежності від досягнутого ефекту.

Лабораторними критеріями ефективності застосування ПО є чітка тенденція до ліквідації Т-лімфопенії, підвищення кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4<sup>+</sup>) і нормалізація співвідношення CD4/CD8, що свідчить про відновлення Імунологічного гомеостазу. Саме введення ПО 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 ПО були підібрані нами дослідним шляхом. Саме при такій кратності введення ПО забезпечується оптимальна динаміка імунологічних показників у крові. Отже новими є як сама пропозиція до введення ПО, який нами вперше використовується в корекції імунного статусу хворих з НАСГ, так і схема застосування ПО.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з НАСГ: основна (54 особи), якій проводили корекцію імунного статусу згідно з заявленим способом (ПО), і група зіставлення (49 осіб), якій проводили корекцію відповідно до найближчого аналога. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, стадією НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці. Введення ПО починалося, як правило, безпосередньо в період чергового загострення НАСГ і проводилося переважно в амбулаторних умовах або в денному гастроентерологічному стаціонарі.

До початку проведення корекції імунного статусу хворих з НАСГ в обох групах, які були під наглядом, - основній, що отримувала імунокорекцію згідно з заявленим способом, і групі зіставлення, в якій імунокорекція здійснювалася стосовно до найближчого аналога, була однотипова клінічна симптоматика загострення НАСГ, що характеризувалася наявністю помірної тяжкості в правому підребер'ї, болю або тяжкості в епігастрії, гіркоти в роті, відрижки, закрепів, чи їхнього чергування з проносами, й метеоризму. У таких хворих виявлялася помірна гепатомегалія, чутливість печінкового краю при пальпації, обкладеність язика брудним білим або жовтуватим нальотом. За даними сонографічного дослідження поряд з гепатомегалією мало місце підвищення ехоцильності печінки.

У хворих з НАСГ імунні порушення характеризувалися наявністю Т-лімфопенії різного ступеня вираженості й дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у зменшенні числа CD4<sup>+</sup>-клітин (циркулюючих Т-хелперів/індукторів) на фоні помірного зниження кількості Т-супресорів/кілерів (CD8<sup>+</sup>-лімфоцити), у той час як абсолютний вміст у крові В-клітин (CD22<sup>+</sup>) у більшості випадків мав лише помірну тенденцію до зниження (таблиця 1). Поряд з кількісними порушеннями з боку клітинної ланки імунної відповіді у хворих з НАСГ, що знаходилися під наглядом, мало місце також суттєве зменшення функціональної активності Т-клітин, про що свідчило значне зниження показника реакції баластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА).

Таблиця 1

Клітинні показники імунітету у хворих з НАСГ до початку корекції: імунного статусу (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		основна (n=54)	зіставлення (n=49)	
CD3 <sup>+</sup> , %	69,5±1,7	46,7±1,5**	47,2±1,6**	>0,05
Г/л	1,3±0,05	0,76±0,03***	0,79±0,03***	>0,05
CD4 <sup>+</sup> , %	45,3±1,3	24,6±1,1**	25,3±1,2*	>0,05
Г/л	0,85±0,03	0,39±0,02***	0,42±0,02***	>0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	22,1±0,8	20,1±0,8	19,5±0,7	>0,05
Г/л	0,42±0,02	0,36±0,01*	0,33±0,01*	>0,05
CD4/CD8	2,05±0,06	1,22±0,03***	1,30±0,03***	>0,05

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		основна (n=54)	зіставлення (n=49)	
CD22 <sup>+</sup> , %	21,6±0,9	19,6±0,6	20,2±0,7	>0,05
Г/л	0,41±0,02	0,31±0,01*	0,34±0,01*	>0,05
РБТЛ, %	65,5±2,2	36,9±1,7***	37,3±1,8***	>0,05

Примітка для табл. 1, 2: ймовірність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ; у стовпчику Р - ймовірність різниці між показниками в основній групі й групі зіставлення.

Зміни з боку клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ характеризувалися зниженням кількості циркулюючих у периферичній крові лімфоцитів з фенотипом CD3<sup>+</sup> (Т-лімфопенією) в основній групі в середньому до  $(0,76 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$  при нормі  $(1,3 \pm 0,05) \cdot 10^9/\text{л}$  в абсолютному вирахованні ( $P < 0,001$ ), що було менше за нормальні значення в 1,71 разу; і до  $(46,7 \pm 1,5) \%$  при нормі  $(69,5 \pm 1,7) \%$  у відносному вирахованні ( $P < 0,01$ ), що було менше норми в 1,49 разу. У групі зіставлення зниження кількості CD3<sup>+</sup>-клітин було в 1,65 разу в абсолютному ( $P < 0,001$ ) і в 1,47 разу - у відносному підрахуванні ( $P < 0,01$ ). Крім того, мав місце дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження числа лімфоцитів з фенотипом CD4<sup>+</sup>, які характеризуються хелперною активністю в більшості спостережених хворих як основної групи, так і групи зіставлення. Так, в основній групі число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4<sup>+</sup> складало в середньому  $(24,6 \pm 1,1) \%$  (при нормі  $45,3 \pm 1,3 \%$ ;  $P < 0,01$ ) або  $(0,39 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$  (при нормі  $0,85 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P < 0,001$ ), що було менше нормальних значень в 1,84 і 2,18 разу у відносному й абсолютному вирахованні відповідно. Число Т-супресорів/кілерів (Т-клітини з фенотипом CD8<sup>+</sup>) в обстежених хворих з НАСГ основної групи складало  $(0,36 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$  (при нормі  $0,42 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P < 0,01$ ) в абсолютному й  $(20,1 \pm 0,8) \%$  (при нормі  $22,1 \pm 0,77 \%$ ;  $P < 0,05$ ) у відносному вирахованні. У зв'язку з цим імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/Ts) у більшості обстежених з НАСГ мав чітку тенденцію до зниження, складаючи в середньому  $1,22 \pm 0,03$  в основній групі й  $1,30 \pm 0,03$  в групі зіставлення (при нормі  $2,05 \pm 0,06$ ;  $P < 0,001$ ). Рівень В-лімфоцитів змінювався незначно. Так, кількість клітин з фенотипом CD22<sup>+</sup> була помірно знижена: в основній групі хворих у середньому в 1,32 разу відносно норми) і становила  $(0,31 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ , а в пацієнтів з групи зіставлення -  $(0,34 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ , що було в 1,21 разу нижче норми ( $P < 0,05$ ).

При визначенні показників клітинного імунітету, окрім кількісної оцінки вмісту основних популяцій й субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, була проаналізована також функціональна активність Т-клітинної ланки. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку корекції в основній групі був у середньому в 1,78 разу нижче норми ( $36,9 \pm 1,7 \%$ ;  $P < 0,001$ ) і в групі зіставлення - в 1,76 рази нижче норми ( $37,3 \pm 1,8 \%$ ;  $P < 0,001$ ) при показнику норми  $(65,5 \pm 2,2) \%$ . Таким чином, у всіх хворих, що були під наглядом з діагнозом НАСГ, до початку проведення корекції імунного статусу виявлявся вторинний імунодефіцитний стан. При цьому, зміни імунологічного статусу в обох групах хворих з НАСГ були однаковими стосовно норми, що свідчить про однотиповість обстежених груп в імунологічному плані.

При повторному обстеженні хворих на НАСГ після завершення курсу корекції імунного статусу було встановлено, що в основній групі (в якій корекція проводилася відповідно до заявленого способу) у більшості випадків відмічалася 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 відповідно до найближчого аналога, 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, закрепів, або їхнього чергування з проносами, у низки хворих також тяжкості в епігастрії й метеоризму.

При повторному імунологічному дослідженні після завершення корекції імунного статусу було встановлено, що в основній групі хворих з НАСГ, яка отримувала ПО, повною мірою реалізувався імуномодулюючий ефект цього препарату, що сприяло нормалізації вивчених імунологічних показників. Дійсно, в основній групі хворих з НАСГ (яким вводили ПО) відмічалася чітко виражена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників. При цьому ліквідувалася Т-лімфопенія, підвищувалася кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4<sup>+</sup>) і нормалізувалося співвідношення CD4/CD8 (таблиця 2).

Таблиця 2

Клітинні показники імунітету в обстежених хворих з НАСГ після завершення курсу корекції імунного статусу ( $M \pm m$ )

Імунологічні показники		Норма	Групи обстежених хворих		P
			основна (n=54)	зіставлення (n=49)	
CD3 <sup>+</sup>	%	69,5±1,7	69,3±1,6	60,1±1,4*	<0,05
Г/л		1,3±0,05	1,28±0,04	1,12±0,03*	<0,01
CD4 <sup>+</sup>	%	45,3±1,3	44,7±1,2	39,0±1,1*	<0,05
Г/л		0,85±0,03	0,79±0,02	0,63±0,01*	<0,05
CD8 <sup>+</sup>	%	22,1±0,8	22,0±0,7	22,0±0,6	>0,05
Г/л		0,42±0,02	0,41±0,01	0,37±0,02	>0,05
CD4/CD8		2,05±0,06	2,03±0,04	1,77±0,03**	<0,05
CD22 <sup>+</sup>	%	21,6±0,9	21,5±0,8	21,3±0,9	>0,05
Г/л		0,41±0,02	0,40±0,01	0,38±0,02	>0,05
РБТЛ	%	65,5±2,2	63,5±2,1	50,2±2,3**	<0,01

Як свідчать дані, наведені в таблиці, кратність зростання кількості загальної популяції Т-лімфоцитів після завершення корекції імунного статусу у хворих з НАСГ в основній групі складала 1,68 разу ( $P < 0,01$ ) в абсолютному вирахованні ( $1,28 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ ) та 1,48 разу ( $P < 0,01$ ) у відносному ( $69,3 \pm 1,6$ ), у той час як у групі зіставлення - 1,42 разу ( $P < 0,01$ ) в абсолютному вирахованні ( $1,12 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ ) та 1,27 разу ( $P < 0,05$ ) у відносному ( $60,1 \pm 1,4$ ). Поряд з чіткою тенденцією до ліквідації Т-лімфопенії, при застосуванні ПО при імунореабілітації хворих з НАСГ нами було відмічено істотне зростання кількості Т-хелперів/індукторів. Так, даний показник в основній групі складав  $(0,79 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$  в абсолютному ( $P < 0,01$ ) і  $(44,7 \pm 1,2) \%$  - у відносному ( $P < 0,01$ ) вирахованні, тоді як у групі зіставлення -  $(0,63 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$  і  $(39,0 \pm 1,1) \%$  відповідно ( $P < 0,05$ ). Значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у хворих основної групи зростало в середньому в 1,66 разу (який складав  $2,03 \pm 0,04$ ;  $P < 0,01$ ), тоді як у групі зіставлення значення даного індексу зростало менш значно - лише в 1,36 разу ( $P < 0,05$ ). До того ж, якщо значення РБТЛ у хворих основної групи зростало до  $63,5 \pm 2,1 \%$ , тобто в 1,72 разу ( $P < 0,01$ ), то в пацієнтів групи зіставлення - лише до  $50,2 \pm 2,3 \%$ , тобто в 1,35 разу ( $P < 0,05$ ). При цьому, не зважаючи на зростання відмічених показників у хворих групи зіставлення, вони залишалися вірогідно менше таких у нормі ( $P < 0,05 - < 0,01$ ).

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що використання як засобу імункорекції ПО забезпечує практично повну нормалізацію імунного статусу хворих з НАСГ. Виходячи з цього, можна вважати, що ПО має суттєві переваги перед іншими препаратами, які використовувалися у хворих з НАСГ, зокрема циклофероном, добре переноситься хворими, доступний за ціною, є в достатній кількості в аптечній мережі України й тому використання цього препарату перспективне в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хвора У., 45 років, тимчасово не працює. Страждає НАСГ протягом останніх 4 років, знаходиться на диспансерному обліку в міському гепатологічному центрі. Загострення стеатогепатиту були 2-3 рази на рік, за останній рік - 4 рази. У зв'язку з більш частим розвитком загострення патологічного процесу в печінці протягом останнього року, була обстежена імунологічно. При цьому встановлена наявність вторинного імунодефіциту, у зв'язку з чим у період чергового загострення НАСГ хворій була проведена корекція імунного статусу за допомогою нуклеїнату.

До початку проведення корекції імунного статусу у хворій У. виявлені такі показники імунограми: CD3<sup>+</sup> - 47 % ( $0,76 \text{ Г/л}$ ), CD4<sup>+</sup> - 25 % ( $0,4 \text{ Г/л}$ ), CD8<sup>+</sup> - 20 % ( $0,31 \text{ Г/л}$ ), CD4/CD8 - 1,25, CD22<sup>+</sup> - 20 % ( $0,32 \text{ Г/л}$ ); РБТЛ - 37 %. Таким чином, у хворій У. відмічалася Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, помірне зменшення абсолютної кількості В-лімфоцитів (CD22<sup>+</sup>) і суттєве пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів (зниження показника РБТЛ в 1,77 разу менше відносно норми).

У зв'язку з наявністю імунодефіцитного стану, поряд з загальноприйнятим лікуванням загострення НАСГ (відповідні режим і дієта, карсил, ессенціалє Н), хвора У. отримала курс

корекції імунного статусу за допомогою ПО, котрий вводили внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на добу протягом 3 діб поспіль та потім ще роблять 3 ін'єкції цього препарату.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу імунокорекції виявлені такі показники імунограми: CD3<sup>+</sup> - 70 % (1,28 Г/л), CD4<sup>+</sup> - 45 % (0,8 Г/л), CD8<sup>+</sup> - 22 % (0,4 Г/л), CD4/CD8-2,07, CD22<sup>+</sup> - 22 % (0,4 Г/л); РБТЛ - 66 %. Таким чином, під впливом ПО відмічалася практично повна нормалізація імунограми хворої У., а саме - ліквідація Т-лімфопенії, підвищення кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>), нормалізація коефіцієнта CD4/CD8, кількості В-клітин (CD22<sup>+</sup>), підвищення показника РБТЛ до межі норми. У клінічному плані за період проведення імунокорекції була досягнута ремісія НАСГ. Ніяких побічних ефектів, у тому числі алергічного характеру, на введення ПО не було.

За даними диспансерного нагляду на базі міського гепатологічного центру протягом 1 року загострень патологічного процесу в печінці не було, ремісія НАСГ досить стабільна. При проведенні імунологічного моніторингу показники імунограми суттєво не відрізнялися від норми, тобто були досягнуті досить тривалі результати імунокорекції.

#### Приклад 2

Хворий П., 45 років, водій. Знаходиться на диспансерному обліку в міському гепатологічному центрі з приводу НАСГ протягом 6 років, загострення стеатогепатиту відмічає 3-4 рази на рік. При черговому епізоді загострення НАСГ був обстежений імунологічно. Відмічені суттєві зсуви з боку імунограми, які мали характер вторинного імунодефіциту. У зв'язку з цим хворому було рекомендовано проведення корекції імунного статусу.

До початку імунокорекції виявлені такі показники імунограми: CD3<sup>+</sup> - 46 % (0,74 Г/л), CD4<sup>+</sup> - 24 % (0,38 Г/л), CD8<sup>+</sup> - 20 % (0,32 Г/л), CD4/CD8-1,2, CD22<sup>+</sup> - 19 % (0,3 Г/л); РБТЛ - 36 %. Отже, у хворого П. були виявлені суттєві порушення з боку імунних показників у вигляді Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, значного пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ (зниження цього показника в 1,82 разу відносно норми).

У зв'язку з наявністю чітко вираженого імунодефіцитного стану, поряд з загальноприйнятим лікуванням загострення НАСГ (ессенціалє Н, карсил), хворому було призначено проведення корекції імунного статусу за допомогою ПО внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль та потім ще роблять 6 ін'єкцій цього препарату.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення імунокорекції були отримані такі показники імунограми: CD3<sup>+</sup> - 69 % (1,25 Г/л), CD4<sup>+</sup> - 45 % (0,8 Г/л), CD8<sup>+</sup> - 22 % (0,4 Г/л), CD4/CD8-2,05, CD22<sup>+</sup> - 21 % (0,39 Г/л); РБТЛ - 65 %. Таким чином встановлено, що в ході корекції імунного статусу у хворого П. за допомогою ПО, досягнуто практично повне відновлення показників імунограми. При цьому була ліквідована Т-лімфопенія, суттєво підвищилася кількість циркулюючих Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>), нормалізувалися кількість CD22<sup>+</sup>-клітин (В-лімфоцитів) та імунорегулюючий індекс CD4/CD8, а також показник РБТЛ.

У клінічному плані при проведенні імунокорекції ПО була досягнута ремісія НАСГ. Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року дозволило встановити тривалість досягнутої клініко-біохімічної ремісії захворювання. При цьому за даними імунологічного моніторингу протягом усього періоду диспансерного нагляду зберігалися такі показники імунограми, що відповідали межах норми.

Отже, використання заявленого способу корекції імунного статусу забезпечує досягнення реалізації задачі корисної моделі. Серед обстежених хворих основної групи алергічних реакцій на введення ПО не було. У групі зіставлення, яка отримувала корекцію імунного статусу за допомогою відомого способу (прототипу) помірно виражені алергічні реакції на введення циклоферону виявлені в 2 хворих (4,1 %) у вигляді алергічного дерматиту й кропив'янки, у зв'язку з чим у цих хворих введення циклоферону було припинено, призначена десенсибілізуюча терапія (фенкарол).

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що заявлений спосіб має суттєві переваги відносно найближчого аналога, які характеризуються більш вираженою тенденцією до нормалізації імунологічних показників, а в клінічному плані - досягненням стійкої й тривалої ремісії НАСГ, відсутністю подальших його загострень. Спосіб корисний і тому його можна рекомендувати для широкого використання в клінічній практиці.

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції імунного статусу хворих з неалкогольним стеатогепатитом, що включає введення препаратів імунокорегуючої дії, який **відрізняється** тим, що як імунокорегуючий препарат вводять поліоксидоній.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що поліоксидоній вводять внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на добу протягом 3-5 діб поспіль та потім ще роблять 3-6 ін'єкцій цього препарату, у залежності від досягнутого ефекту.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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