



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **69975**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 35/14 (2006.01)

A61K 35/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 12341**

(22) Дата подання заявки: **21.10.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.05.2012**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.05.2012, Бюл.№ 10**

(72) Винахідник(и):

**Єлізарова Тетяна Олександрівна (UA),
Кузнецова Лариса Володимирівна (UA),
Фролов Валерій Митрофанович (UA),
Андросов Євген Дмитрович (UA)**

(73) Власник(и):

**Єлізарова Тетяна Олександрівна,
пр. Маяковського, 89, кв. 80, м. Київ, 02232
(UA),
Кузнецова Лариса Володимирівна,
бул. Лесі Українки, 19, кв. 101, м. Київ,
01133 (UA),
Фролов Валерій Митрофанович,
кв. Леваневського, 2, кв. 2, м. Луганськ,
91002 (UA),
Андросов Євген Дмитрович,
кв. Ольховський, 10, кв. 244, м. Луганськ,
91015 (UA)**

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

(57) Реферат:

Спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що включає введення імуноактивних препаратів. Як імуноактивний препарат вводять нуклеїнат.

UA 69975 U

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, а саме - неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Відомо, що у патогенезі НАСГ вельми суттєва роль належить імунологічним порушенням і, поперед усього, порушенням з боку 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., Фролов В.М. 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 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 й водночас - 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. - К., 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 й не викликає відновлення показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ.

Тому був запропонований спосіб корекції клітинних показників імунітету у хворих на НАСГ, що передбачає 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 в меншому ступені, ніж на стан системи фагоцитуючих макрофагів.

Відомий спосіб корекції клітинних показників імунітету у хворих на НАСГ, що включає застосування як імуноактивного препарату галавіту (Патент України на корисну модель №59669. МПК (2010.01) А61К 35/14, А61К 35/48. Спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Опубл. 26.05.2011, Бюл. №10).

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

До недоліків цього способу належить те, що в деяких хворих з НАСГ, зокрема з вираженим загостренням хронічного запального процесу в печінці, все ж таки ще зберігаються зсуви показників клітинного імунітету.

Задачею корисної моделі є вдосконалення існуючого способу корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ, скорочення терміну й покращання результатів лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що хворим на НАСГ як імунокорегуючий препарат вводять сучасний імуноотропний засіб нуклеїнат.

Нуклеїнат - це вітчизняний імуноактивний препарат природного походження, який містить у своєму складі в якості фармакологічно активної сполуки екстракт дріжджової РНК, що виявляє виражену імуноотропну активність. Нуклеїнат оказує позитивний вплив на всі ланки імунної відповіді організму, оскільки він є засобом імуномодельючої дії, зокрема регулює продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду низки цитокінів, у тому числі IL-1 β , IL-6, TNF α й α -інтерферону.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворим з наявністю НАСГ, які потребують проведення корекції показників клітинної ланки імунітету, на тлі загальноприйнятого лікування стеатогепатиту вводять нуклеїнат усередину по 0,25-0,5 г (1-2 капсули) 2-3 рази на день після вживання їжі протягом 15-20 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту. Лабораторними критеріями ефективності призначення нуклеїнату 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 нуклеїнату 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 нуклеїнату були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій кратності введення нуклеїнату забезпечується оптимальна динаміка імунологічних показників у крові. Отже новими є як сама пропозиція щодо введення нуклеїнату, який нами вперше використовується в корекції імунного статусу хворих на НАСГ, так і схема застосування цього препарату при даній патології для відновлення показників клітинної ланки імунітету.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з НАСГ: основна (78 осіб), якій проводили корекцію показників клітинної ланки імунітету згідно з корисною моделлю (тобто з використанням нуклеїнату), і група зіставлення (71 особа), 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 нуклеїнату починалося, як правило, безпосередньо в період чергового загострення НАСГ і проводилося переважно в амбулаторних умовах або в денному гастроентерологічному стаціонарі.

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

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

Таблиця 1

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

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ		Р
		основна (n=78)	зіставлення (n=71)	
CD3 ⁺ %	69,5±2,2	53,1±1,8*	52,7±1,6*	>0,1
Г/л	1,29±0,04	0,99±0,04*	0,97±0,04*	>0,1
CD4 ⁺ %	45,6±1,6	35,4±1,2*	34,8±1,3*	>0,1
Г/л	0,84±0,03	0,66±0,02*	0,64±0,02*	>0,1
CD8 ⁺ %	22,5±1,8	20,1±1,3	19,8±1,4	>0,1
Г/л	0,43±0,03	0,38±0,02	0,36±0,02	>0,1
CD22 ⁺ %	22,5±1,3	19,7±1,4	19,5±1,3	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,33±0,02	0,32±0,02	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,02	1,76±0,03*	1,76±0,03*	>0,1
РБТЛ з ФГА, %	65,2±2,8	46,8±2,5**	45,9±2,4**	>0,1

Примітки: у 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 й групи зіставлення

Згідно з даними, наведеними у таблиці 1, зміни з боку клітинної ланки імунітету характеризувалися вірогідним зниженням кількості лімфоцитів з фенотипом CD3⁺ (Т-лімфопенією) в основній групі в середньому до (0,99±0,04) Г/л, у групі зіставлення - до (0,97±0,04) Г/л, при нормі (1,29±0,04) Г/л в абсолютному вирахованні, що було менше за норму в 1,3 й 1,33 рази відповідно (P<0,05). У відносному вирахованні кількість лімфоцитів з фенотипом CD3⁺ в основній групі знижувалася до (53,1±1,8)% та в групі зіставлення - до (52,7±1,6)%, що було менше нормальних значень у 1,31 рази та 1,32 рази відповідно (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.

При цьому число Т-лімфоцитів з фенотипом $CD4^+$ складало в абсолютному відношенні в осіб основної групи в середньому ($0,66 \pm 0,02$) Г/л, у пацієнтів групи зіставлення - у середньому ($0,64 \pm 0,02$) Г/л (при нормі ($0,84 \pm 0,03$) Г/л), що було менше нормальних значень в 1,27 рази та 1,31 рази відповідно ($P < 0,05$). Відносна кількість $CD4^+$ -клітин у хворих на НАСГ до початку корекції складала у хворих основної групи в середньому ($35,4 \pm 1,2$)%, що було менше значень норми в 1,29 рази ($P < 0,05$); у пацієнтів групи зіставлення кількість Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$ -лімфоцитів) знижувалася в середньому в 1,31 рази стосовно норми й дорівнювала ($34,8 \pm 1,3$)%. 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 ($0,38 \pm 0,02$) Г/л, у групі зіставлення - в середньому ($0,36 \pm 0,02$) Г/л (при нормі ($0,43 \pm 0,03$) Г/л; $P > 0,05$); у відносному - ($20,1 \pm 1,3$)% і ($19,8 \pm 1,4$)% відповідно (при нормі $22,5 \pm 1,8$ %; $P < 0,05$). Кількість клітин з фенотипом $CD22^+$ у хворих основної групи становила в середньому у відносному вирахованні ($0,33 \pm 0,02$)%, а у пацієнтів групи зіставлення - ($0,32 \pm 0,02$)% при значеннях норми ($0,42 \pm 0,02$)%, в абсолютному вирахованні кількість В-клітин складала в основній групі пацієнтів ($19,7 \pm 1,4$) Г/л, а у хворих групи зіставлення - ($19,5 \pm 1,3$) Г/л (норма - $22,5 \pm 1,3$ Г/л). Імунорегуляторний індекс $CD4/CD8$ у більшості обстежених хворих на НАСГ мав чітку тенденцію до зниження, складаючи в пацієнтів обох груп $1,75 \pm 0,03$ при значеннях норми даного показника $2,03 \pm 0,02$ ($P < 0,05$).

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 з ФГА, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був у середньому в 1,39 рази нижче норми ($P < 0,01$) у хворих основної групи й складав у середньому ($46,8 \pm 2,5$)%, в осіб групи зіставлення - в 1,42 рази й дорівнював ($45,9 \pm 2,4$)%, при нормі ($65,2 \pm 2,4$ %; $P < 0,01$). 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 із заявленим способом) у більшості випадків відмічалася також покращання загального стану хворих, суттєве зменшення частоти й вираженості попередніх їх скарг на стан здоров'я, що характеризували наявність загострення НАСГ.

У той же час у пацієнтів групи зіставлення, в якій корекція проводилася згідно з найближчим аналогом, 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 - тяжкості в епігастрії й метеоризму.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення корекції було встановлено, що в групі хворих на НАСГ, яка отримувала корекцію клітинних показників імунітету у відповідності до заявленого способу, мала місце позитивна динаміка з боку проаналізованих показників клітинної ланки імунітету, в той час, як у хворих групи зіставлення за цей період відмічена суттєво менша позитивна динаміка вивчених імунологічних показників (табл.2).

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на НАСГ після завершення корекції ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ		Р
		основна (n=78)	зіставлення (n=71)	
1	2	3	4	5
$CD3^+$ %	$69,5 \pm 2,2$	$69,3 \pm 2,1$	$59,0 \pm 1,8^*$	$< 0,05$
Г/л	$1,29 \pm 0,04$	$1,27 \pm 0,04$	$1,09 \pm 0,03^*$	$< 0,05$
$CD4^+$ %	$45,6 \pm 1,6$	$45,3 \pm 1,4$	$39,1 \pm 1,2^*$	$< 0,05$
Г/л	$0,84 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,02^*$	$< 0,01$
$CD8^+$ %	$22,5 \pm 1,8$	$22,4 \pm 1,5$	$21,6 \pm 1,7$	$> 0,05$
Г/л	$0,43 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,02$	$> 0,05$

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5
CD22 ⁺ %	22,5±1,3	21,8±1,4	20,9±1,4	>0,05
Г/л	0,42±0,02	0,39±0,02	0,36±0,01	>0,05
CD4/CD8	2,03±0,02	2,02±0,03	1,81±0,03*	=0,05
РБТЛ з ФГА, %	65,2±2,8	63,7±2,4	55,6±1,9*	<0,05

Дійсно, в основній групі хворих з діагнозом НАСГ, відмічалася більш значна позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, яка виявлялася в ліквідації Т-лімфопенії, підвищенні кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4⁺), нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8.

У групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак вона була суттєво 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 в абсолютному вираженні в середньому (1,09±0,03) Г/л, що було менше норми в 1,18 рази (P<0,05), у відносному вираженні кількість CD3⁺-клітин дорівнювала (59,0±1,8)%, тобто була зниженою в 1,18 рази стосовно норми (P<0,05). У осіб групи зіставлення на момент завершення корекції кількість Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) у відносному вираженні була в 1,17 рази менше норми (P<0,05) і дорівнювала в середньому (39,1±1,2)%, складаючи в абсолютному вираженні в середньому (0,73±0,02) Г/л, що було менш норми в 1,15 рази (P<0,05). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 в осіб групи зіставлення складав 1,81±0,03, що було менше норми в середньому 1,12 рази (норма - 2,03±0,02; P<0,05).

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

При цьому було встановлено, що в переважній більшості хворих, що склали основну групу, а саме в 42 пацієнтів (53,8 %), значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 були в межах градацій 2,00-1,98 г/л, в 15 осіб (19,2 %) - у межах 2,03-2,01 і в 13 обстежених (16,7 %) - у межах градацій 1,97-1,95.

У той же час у більшості осіб, хворих на НАСГ, що склали групу зіставлення, а саме в 35 осіб (49,3 %) значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 знаходилися в межах градацій 1,82-1,81 при відсутності загальних градацій цього показника для обстежених основної групи й групи зіставлення (таблиця 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=78)	зіставлення (n=71)
2,06-2,04	4/5,1	0
2,03-2,01	15/19,2	0
2,00-1,98	42/53,8	0
1,97-1,95	13/20,0	0
1,94-1,92	4/5,1	0
1,91-1,89	0	1/1,4
1,88-1,86	0	4/5,6
1,85-1,83	0	23/32,4
1,82-1,81	0	35/49,3
1,79-1,80	0	8/11,3
Норма	2,03±0,02	

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

Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, у хворих основної групи на момент завершення корекції дорівнював $(63,7 \pm 2,4)\%$ і вірогідно від норми не відрізнявся. У хворих групи зіставлення, які отримували корекцію у відповідності до відомого способу-прототипу, показник РБТЛ з ФГА на момент завершення лікування дорівнював $(55,6 \pm 1,9)\%$, що було вище вихідного значення в середньому в 1,21 рази, однак залишався менше норми в середньому в 1,17 рази й менше відповідного показника в основній групі в 1,15 рази ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що використання як засобу корекції показників клітинної ланки імунітету нуклеїнату забезпечує практично повну нормалізацію імунного статусу хворих на НАСГ. Виходячи з цього, можна вважати, що використання заявленого способу має суттєві переваги в порівнянні з найближчим аналогом. Введення нуклеїнату при реалізації заявленого способу добре переноситься хворими, не викликає жодних побічних ефектів. Цей препарат доступний за ціною, є в достатній кількості в аптечній мережі України й тому використання нуклеїнату у зв'язку з реалізацією заявленого способу можна вважати перспективним для клінічної практики. Скорочення терміну лікування хворих на НАСГ при використанні заявленого способу корекції показників клітинної ланки імунітету становить у середньому $2,0 \pm 0,3$ доби.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора М., 47 років, працює на фармацевтичній фабриці. Хворіє на НАСГ протягом останніх 5 років, неодноразово лікувалася як амбулаторно, так і в гастроентерологічному стаціонарі з приводу загострень НАСГ. Надійшла до денного гастроентерологічного стаціонару зі скаргами на тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту, загальну слабкість, підвищену дратівливість, порушення сну, дифузний головний біль, нездужання, зниження розумової та фізичної працездатності.

Об'єктивно: загальний стан хворої М. середнього ступеня тяжкості, свідомість ясна. Шкіряні покриви блілого кольору, сухі, еластичність і 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 17 в 1 хвилину. Серцева діяльність ритмічна, тони ясні, чисті. Пульс 80 ударів у хвилину, артеріальний тиск - 125/85 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 2 см з-під краю реберної дуги, тупий, заокруглений, еластичний, помірно чутливий при пальпації. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Діурез і дефікація не порушені.

Аналіз крові загальний: Ер. - $4,57 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 145 г/л, Л. - $6,6 \cdot 10^9$, е - 1, п - 5, с - 65, л - 21, м - 8; ШОЕ - 16 мм/год. Аналіз сечі - кількість - 50 мл, щільність - 1014, колір - жовтий, білок - сліди, цукор - відсутній, лейкоцити - 2-3 в полі зору, еритроцити - 1 у полі зору, клітини - до 5 в полі зору, солі - урати. Біохімічні показники: білірубін загальний - 21,1 мкмоль/л; зв'язаний (прямий) - 9,7 мкмоль/л; вільний (непрямий) - 11,4 мкмоль/л; АлАТ - 1,25 ммоль/л·год., АсАТ - 0,93 ммоль/л·год., тимолова проба - 6,5 од. Дослідження крові на антитіла до вірусних гепатитів В, С й D методом ІФА дало негативні результати. УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена в розмірах, контури рівні, лунощільність підвищена, край рівний; капсула потовщена, жовчний міхур, селезінка, підшлункова залоза - без патології.

При імунологічному обстеженні встановлені такі показники клітинної ланки імунітету: $CD3^+$ - клітини - 54,0 %, $CD4^+$ - 35,0 %, $CD8^+$ - 21,0 %, $CD22^+$ - 20,0 %, $CD4/CD8$ - 1,8, РБТЛ - 47,0 %. Висновок клінічного імунолога: вторинний імунодефіцит по відносному супресорному варіанту II ступеня вираженості (Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих $CD4$ -клітин та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$, зменшення показника РБТЛ).

У зв'язку з наявністю імунодефіцитного стану, поряд із загальноприйнятим лікуванням загострення НАСГ, хвора М. отримала курс корекції показників клітинної ланки імунітету у відповідності до заявленого способу, а саме нуклеїнат усередину по 0,25 г (1 капсула) 2 рази на день після вживання їжі протягом 15 діб поспіль.

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

Повторний огляд після завершення лікування: загальний стан хворої М. 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 у 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.

Аналіз крові загальний (перед випискою): Ер. - $4,5 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 150 г/л, Л. - $5,1 \cdot 10^9/л$, е - 1, п - 3, с - 66, л - 26, м - 4; ШОЕ - 7 мм/год. Аналіз сечі - кількість - 60 мл, колір - солом'яно-жовтий, щільність - 1019, білок - сліди, цукор - відсутній, лейкоцита - 1-2 в полі зору, еритроцити - 1-2 в полі зору, клітини - до 5 в полі зору, солі - немає. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 20,4 мкмоль/л; зв'язаний (прямий) - 3,5 мкмоль/л; АлАТ - 0,53 ммоль/л·год., АсАТ - 0,36 ммоль/л·год., тимолова проба - 4,5 од. При повторному імунологічному обстеженні на момент завершення курсу корекції показники клітинної ланки імунітету практично нормалізувалися. При цьому отримані такі дані: CD3⁺ - клітини - 70,0 %, CD4⁺ - 46,0 %, CD8⁺ - 22,0 %, CD22⁺ - 23,0 %, CD4/CD8 - 2,09, РБТЛ - 66,0 %. Висновок клінічного імунолога: в результаті проведеної імунотерапії була досягнута практично повна нормалізація проаналізованих кількісних та якісних (функціональних) показників, що характеризують стан клітинного імунітету у хворій М.

Отже, отримані дані в результаті проведення динамічного імунологічного обстеження свідчать, що в ході корекції показників клітинної ланки імунітету у хворій М. з використанням заявленого способу було досягнуто відновлення вивчених показників клітинного імунітету, що свідчить про ефективність заявленого способу. Жодних побічних ефектів при цьому виявлено не було.

Загальний стан хворої М. після завершення корекції показників клітинної ланки імунітету був задовільним, покращилися її самопочуття та працездатність. При диспансерному спостереженні протягом 1 року після завершення корекції загострень хронічного патологічного процесу в печінці відмічено не було, показники клітинної ланки імунітету зберігалися в межах норми.

Приклад 2

Хворий П., 50 років, працівник нафтопереробного заводу. Хворіє на НАСТ протягом останніх 7 років, неодноразово лікувався як амбулаторно, так і в гастроентерологічному стаціонарі з приводу загострень НАСГ. Пред'являє скарги на тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту, загальну слабкість, нездужання, підвищену дратівливість, порушення сну, іноді наявність дифузного головного болю, зниження фізичної працездатності.

При об'єктивному обстеженні: загальний стан хворого відносно задовільний. Шкіра й 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 80 ударів у хвилину, артеріальний тиск - 130/85 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 сторін. Діурез і дефікація не порушені.

Аналіз крові загальний: Ер.- $4,8 \cdot 10^{12}/л$, Hb-152 г/л, Л.- $7,1 \cdot 10^9/л$, е - 1, п - 5, с - 63, л - 22, м - 9; ШОЕ - 16 мм/год. Аналіз сечі - кількість - 55 мл, щільність - 1018, колір - жовтий, білок - сліди, цукор - відсутній, лейкоцити - 2-3 в полі зору, еритроцити - 1 у полі зору, клітини - до 5 в полі зору, солі - немає. Біохімічні показники: білірубін загальний - 21,2 мкмоль/л; зв'язаний (прямий) - 10,5 мкмоль/л; вільний (непрямий) - 9,7 мкмоль/л; АлАТ - 1,32 ммоль/л·год., АсАТ - 0,98 ммоль/л·год., тимолова проба - 7,2 од. Дослідження крові на антитіла до вірусних гепатитів В, С й D методом ІФА дало негативні результати. УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена в розмірах, контури рівні, лунощільність 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/CD8-1,6, РБТЛ - 45,0 %. Висновок клінічного імунолога: у хворого П. відмічається наявність вторинного імунодефіцитного стану II-III ступеня по відносному супресорному варіанту (Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів, тобто CD4⁺-клітин, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та показника РБТЛ з ФГА).

У зв'язку з наявністю імунодефіцитного стану, поряд із загальноприйнятим лікуванням загострення НАСГ, хворий П. отримав курс корекції показників клітинної ланки імунітету у відповідності до заявленого способу, а саме введення нуклеїнату усередину по 0,5 г (2 капсули) 3 рази на день після вживання їжі протягом 20 діб поспіль.

В ході проведеної корекції у хворого П. відмічалось покращання самопочуття вже на кінець другого тижня від початку лікування, що проявлялося нормалізацією апетиту, зменшенням

тяжкості в правому підребер'ї, зменшення розмірів печінки, зникнення її чутливості при пальпації. Через 14 днів від початку лікування відмічено також покращання настрою, зменшення слабкості й підвищення працездатності.

Повторний огляд після завершення лікування: загальний стан хворого П. задовільний. Шкіряні покриви звичайного кольору. Язик вологий, чистий, лімфатичні вузли не збільшені. Дихання везикулярне, хрипів немає, частота дихальних рухів 15 в 1 хвилину. Тони серця ясні, ритмічні. Пульс 72 ударів у 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.

Аналіз крові загальний: Ер. - $4,4 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 154 г/л, Л. - 6,2 Г/л/л, е - 1, п - 3, с - 66, л - 26, м - 4; ШОЕ - 7 мм/год. Аналіз сечі - кількість - 45 мл, колір - солом'яно-жовтий, щільність - 1021, білок - сліди, цукор - відсутній, лейкоцити - 1-2 в полі зору, еритроцити - 1-2 в полі зору, клітини - до 5 в полі зору, солі - немає. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 19,1 мкмоль/л; зв'язаний (прямий) - 3,0 мкмоль/л; АлАТ - 0,51 ммоль/л·год., АсАТ - 0,37 ммоль/л·год., тимолова проба - 4,8 од.

При повторному імунологічному обстеженні на момент завершення корекції показники клітинної ланки імунітету складалі: CD3⁺ - клітини 68,0 %, CD4⁺ - 45,0 %, CD8⁺ - 22,0 %, CD22⁺ - 23,0 %, CD4/CD8 - 2,05, РБТЛ - 65,0 %. Висновок клінічного імунолога: під впливом введення нуклеїнату у хворого П. відмічається практично повне відновлення показників клітинного імунітету, а саме ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4⁺), нормалізація імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та показника РБТЛ з ФГА. Таким чином має місце ліквідація вторинного імунодефіциту.

Загальний стан хворого П. у цей період обстеження був задовільний, покращилися його самопочуття й працездатність. Диспансерний нагляд протягом 1 року після завершення корекції дозволив встановити наявність стійкої ремісії хронічного патологічного процесу у печінці, яка зберігалася протягом цього періоду спостереження, показники клітинної ланки імунітету за даними додаткового імунологічного обстеження були в межах норми.

Отже, проведення корекції клітинних показників імунітету у хворих на НАСГ згідно із заявленим способом має суттєві переваги відносно найближчого аналога. Заявлений спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків, доступний для хворих. Тому заявлений спосіб може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що включає введення імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять нуклеїнат.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нуклеїнат вводять усередину по 0,25-0,5 г (1-2 капсули) 2-3 рази на день після вживання їжі протягом 15-20 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.