



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007120643/14, 01.06.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.06.2007

(45) Опубликовано: 10.03.2009 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: МИЦУРА В.М. Комплексная терапия хронического гепатита С препаратами альфа-интерферона и рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) / Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Вып.2. Под ред. Ю.В.РЕДЬКИНА. - Омск.: Полиграфический центр, 2005, с.227-232. RU 2212248 С1, 20.09.2003. RU 2180599 С2, 20.03.2002. EP 1621540 А1, 01.02.2006. (см. прод.)

Адрес для переписки:
443096, г.Самара, ул. Чернореченская, 49,
кв.16, Л.Л. Поповой

(72) Автор(ы):

Попова Лариса Леонидовна (RU),
Мельникова Елена Александровна (RU),
Смирнов Михаил Николаевич (RU),
Суздальцев Алексей Александрович (RU),
Перевозчиков Борис Григорьевич (RU),
Константинов Дмитрий Юрьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Попова Лариса Леонидовна (RU),
Мельникова Елена Александровна (RU),
Смирнов Михаил Николаевич (RU),
Суздальцев Алексей Александрович (RU),
Перевозчиков Борис Григорьевич (RU),
Константинов Дмитрий Юрьевич (RU)

(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к вирусологии, и предназначено для профилактики рецидива хронического вирусного гепатита С. Изобретение заключается в том, что после достижения первичной вирусологической ремиссии с помощью стандартной интерфероновой терапии вводят ронколейкин в дозе 500 мг внутрь в 200 мл

воды после ужина, двумя курсами по 5-10 раз через день или 2 раза в неделю. После третьего введения ронколейкина дополнительно вводят ликолипид 10 мг ежедневно 1 раз в день в течение 10 дней с интервалом между курсами 2 месяца, при необходимости курсы повторяют. Способ позволяет предотвратить рецидив заболевания и устранить проявления иммунной недостаточности.

(56) (продолжение):

Ронколейкин. Инструкция к применению. Приказ МЗ РФ №249 от 31.08.1995, он-лайн [найден в Интернет на <http://www.biotech.spb.ru/main.php?menu=books&list=find&id=739>] 26.05.2008]. MALAGUARNERA M et al. Interleukin-2 plus ribavirin versus interferon-alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon-alpha-2b treatment // BioDrugs. 2004; 18(6):407-13. реферат, он-лайн [Найдено в Интернет на www.pubmed.com 26.05.2008], PMID: 15571424 [PubMed - indexed for MEDLINE].



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/7028 (2006.01)*A61K 38/20* (2006.01)*A61P 1/16* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007120643/14, 01.06.2007**(24) Effective date for property rights: **01.06.2007**(45) Date of publication: **10.03.2009 Bull. 7**

Mail address:

**443096, g.Samara, ul. Chernorechenskaja, 49,
kv.16, L.L. Popovoj**

(72) Inventor(s):

**Popova Larisa Leonidovna (RU),
Mel'nikova Elena Aleksandrovna (RU),
Smirnov Mikhail Nikolaevich (RU),
Suzdal'tsev Aleksej Aleksandrovich (RU),
Perevozchikov Boris Grigor'evich (RU),
Konstantinov Dmitrij Jur'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Popova Larisa Leonidovna (RU),
Mel'nikova Elena Aleksandrovna (RU),
Smirnov Mikhail Nikolaevich (RU),
Suzdal'tsev Aleksej Aleksandrovich (RU),
Perevozchikov Boris Grigor'evich (RU),
Konstantinov Dmitrij Jur'evich (RU)**

(54) METHOD OF PREVENTION OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS TYPE C RECURRENT AFTER VIRUS REMISSION

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: after primary virus remission, Ronkoleukine is introduced in dosage 500 mg with water 200 ml after supper within common interferon therapy, thus taking two courses 5-10 times every second day or 2 times a week. After the third introduction of Ronkoleukine, Likopide

is additionally introduced in daily dosage 10 mg once a day within 10 days. Interval between courses is 2 months. If necessary courses are repeated.

EFFECT: prevented disease recurrence and eliminated immunodeficiency manifestation.

2 ex

RU 2 348 412 C1

RU 2 348 412 C1

Изобретение относится к области медицины, а конкретнее к области инфектологии. Способ предназначен для иммунопрофилактики рецидива хронического вирусного гепатита С (ХВГС).

Известен стандартный способ лечения хронического вирусного гепатита С препаратом из группы α -интерферонов (реаферон-ЕС) по 3 миллиона МЕ 3 раза в неделю в мышцу или под кожу в течение 6-12 месяцев в виде монотерапии или в сочетании с верорибавирином, обладающим противовирусным действием и позволяющим достичь полного ответа (клинического, биохимического и вирусологического) по истечении шести месяцев от завершения противовирусной терапии препаратами интерферонового ряда - стабильная ремиссия.

Кроме ряда побочных действий (цитопенический синдром, депрессия, аутоиммунный синдром), недостатком вышеуказанного способа является невысокая эффективность данной схемы лечения, при которой стабильная ремиссия наблюдается лишь у 12-40% пациентов [1, 3, 7].

Учитывая доказанную иммунную дисфункцию, возникающую у больных с хроническим вирусным гепатитом С, имеются попытки исследователей дополнить противовирусный эффект стандартной терапии α -интерфероном, включив в схему лечения иммуотропные препараты. Так в способе лечения ХВГС, предложенном Мицурой В.М. с соавторами, применяется сочетание α -интерферона с иммуотропным препаратом Ронколейкин®, который назначается первые 8 недель по 500 мг 2 раза в неделю внутривенно капельно в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 5 часов, всего 16 введений [4, 5]. Однако при данном способе введения ронколейкина возникает ряд трудностей проведения терапии (многочасовые внутривенные инфузии) и сохраняются все побочные действия, присущие группе интерферонов.

Известен также способ лечения ХВГС, предложенный Скляр Л.Ф., сочетанием внутривенного введения препарата Ронколейкин® с пероральным приемом корбикулина [6]. Эффективность данного способа лечения ниже, чем лечение по стандарту препаратами интерферонового ряда. Кроме того, так же, как в вышеприведенном способе, сохраняется неудобство лекарственной формы ронколейкина (многочасовые внутривенные инфузии).

Оба вышеприведенных способа не решают главную задачу лечения хронического вирусного гепатита С - профилактики рецидива заболевания. Их иммуотропное воздействие ограничено во времени - сроком проведения одного курса введения препарата Ронколейкин®. Учитывая тропность вируса гепатита С к клеткам иммунной системы, больных со сформировавшимся ХВГС необходимо рассматривать как иммунокомпromетированных лиц, что подтверждается исследованиями, проведенными в различные фазы хронического вирусного гепатита С (в т.ч. в фазе ремиссии). Поэтому чтобы обеспечить стойкую ремиссию, необходимо проводить иммунореабилитацию в течение нескольких лет с учетом данных иммунного обследования. Отсутствие дальнейшего динамического наблюдения за состоянием иммунной системы и поддерживающих курсов иммунокорректирующего воздействия не предохраняет больных с хроническим вирусным гепатитом С от поздних рецидивов.

Целью изобретения является предупреждение рецидива хронического вирусного гепатита С после достижения первичной вирусологической ремиссии.

Эта цель достигается тем, что после интерферонотерапии вводят ронколейкин в дозе 500 мг внутрь в 200 мл воды после ужина, двумя курсами по 5-10 раз через день или 2 раза в неделю, после третьего введения ронколейкина дополнительно вводят ликопид 10 мг ежедневно 1 раз в день в течение 10 дней с интервалом между курсами 2 месяца, при необходимости курсы повторяют.

Ронколейкин® является рекомбинантным интерлейкином-2 человека, структурным и функциональным аналогом эндогенного человеческого интерлейкина-2. Взаимодействуя с рецепторами, индуцирует рост, дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. Стимулирует цитолитическую активность натуральных киллеров и

цитотоксических Т-лимфоцитов. Обеспечивает иммунную защиту при бактериальной, вирусной, грибковой, онкологической агрессии [5, 7].

В качестве синергического иммунокорректирующего препарата в схему лечения нами включен Ликопид (ГМДП), представляющий собой универсальный компонент бактериальной стенки и являющийся естественным стимулятором иммунной системы человека (неспецифическая вакцина), при этом Ронколейкин действует как ее биологический адъювант.

Новизна данного метода лечения ХВГС заключается в следующем:

1) впервые при ХВГС с целью профилактики рецидива заболевания используется препарат Ликопид (ГМДП);

2) впервые при ХВГС препарат ронколейкин[®] используется в качестве биологического адъюванта циклически, сначала двумя курсами по 5-10 введений (в зависимости от глубины выявленного иммунного дисбаланса) с интервалом 2 месяца, в дальнейшем курсы повторяются весной и осенью;

3) впервые при ХВГС введение препарата Ронколейкин[®] 500 мг осуществляется приемом внутрь в 200 мл воды;

4) лечение осуществляется после достижения первичной вирусологической ремиссии у лиц с наличием иммунной недостаточности.

Среди амбулаторных больных с ХВГС, динамически наблюдающихся в Областном гепатологическом центре города Самары, после завершения курса противовирусной терапии и достижения первичной вирусологической ремиссии по результатам иммунологического обследования были выявлены больные с иммунной недостаточностью.

Все больные были комплексно обследованы с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. Диагноз ХВГС подтверждался выявлением в сыворотке крови специфических антител к антигенам ВГС (анти HCV IgG, анти HCV сумм.) и РНК HCV-методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением генотипа вирусной нагрузки (полуколичественным методом). Степень активности болезни определялась на основании клинических и биохимических данных. Исследование иммунного статуса проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к (серия ИКО производства МедБиоСпектр) CD3, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ - антигенам дифференцировки. Определение иммуноглобулинов А, М, G - методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Фагоцитарную активность лейкоцитов (Ф.А.Л.) оценивали по способности нейтрофильных гранулоцитов крови поглощать частицы полистерольного латекса. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом осаждения полиэтиленгликоля М.м.6000 (ЮА.Гриневич, А.Н.Алферов, 1981 г.). Гемолитическую активность системы комплемента оценивали по 50% гемолизу (СН50)

В исследование был включен 31 пациент ХВГС, (мужчин - 17, женщин - 14), возраст пациентов 20-47 лет. Предполагаемый срок инфицирования составил 2-12 лет (до 5 лет - 64%, свыше 5 до 10 лет - 30%, более 10 лет - 6%). По данным ПЦР преобладал 1в генотип HCV, составляя 54%, 3а генотип выявлялся в 42%, в остальных случаях определялся 2 генотип или РНК HCV не типировалась. Срок наблюдения больных всех групп составил от 6 месяцев до 18 месяцев после окончания противовирусной терапии.

По способам достижения вирусологической ремиссии и дальнейшей терапии сопровождаемая больные были разделены на следующие 3 группы:

I. Больные после завершения курса «стандартной» противовирусной терапии препаратом из группы α -интерферонов (реаферон-ЕС) по 3 миллиона МЕ 3 раза в неделю в мышцу или под кожу, в течение 6-12 месяцев, получавшие только симптоматическую терапию (11 больных).

II. Пациенты, которые после завершения терапии сочетанием α -интерферона по 3 миллиона МЕ 3 раза в неделю в мышцу или под кожу с иммуномодулирующим препаратом Ронколейкин[®], который назначается первые 8 недель по 500 мг 2 раза в неделю внутривенно капельно в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 5 часов, всего

16 введений, также получали только симптоматическую терапию (9 человек).

III. Больные, получившие курс стандартной противовирусной терапии препаратом из группы α -интерферонов (реаферон-ЕС) по 3 миллиона МЕ 3 раза в неделю в мышцу или под кожу в течение 6-12 месяцев, после завершения лечения получали в дальнейшем Ронколейкин® по 500 мг внутрь в 200 мл воды тремя курсами по 5-10 раз через день, после третьего приема принимался препарат Ликопид 10 мг ежедневно 1 раз в день в течение 10 дней. Интервал между курсами 2 месяца (11 человек).

Результаты.

Данные клинико-лабораторного обследования у больных всех трех групп на момент включения в группу наблюдения были сопоставимы. Наиболее характерными признаками заболевания были: незначительные проявления астено-вегетативного и диспепсического синдромов, которые регистрировались в 24%-32% случаев. Для диспепсического синдрома наиболее характерными признаками были метеоризм (18-25%), горечь и сухость во рту (10-17%), снижение аппетита (6-10%). Часто выявлялся синдром правого подреберья (тяжесть, ноющие боли, ощущение дискомфорта), который регистрировался в 24-32% случаев.

При объективном обследовании у большинства больных наблюдались внепеченочные билиарные знаки (пальмарная эритема, сосудистые «звездочки» на коже груди). У единичных больных всех четырех групп отмечались: субиктеричность склер, геморрагический синдром - в виде кровянистых корочек в носу. Увеличение печени (от 1,0 до 3,0 см) наблюдалось у 72-80% пациентов. Селезенка была увеличена в 7-9% случаев.

Результаты биохимического обследования пациентов были следующими. У 9-11% больных наблюдались умеренные нарушения пигментного обмена - повышение билирубина до 27 мкмоль/л, преимущественно за счет свободной фракции. Активность цитолиза по значениям АлАт и ГГТП была выше нормы в единичных случаях, что достоверно не отличалось от показателей здоровых лиц. Функциональные пробы печени, характеризующие состояние липидного обмена (β -липопротеиды, холестерин) были умеренно изменены (выше или ниже нормы) у больных всех групп в 9-22% случаев. Выявленные изменения достоверно от значений в группе здоровых лиц не отличались. Показатели мезенхимально-воспалительного синдрома (тимоловая проба, гамма-глобулин) были умеренно повышены у больных всех 3-х групп.

Данные вирусологического обследования (ПЦР) соответствовали фазе ремиссии хронического вирусного гепатита С.

Результаты вирусологического обследования.

У больных всех групп наблюдения на фоне нормоцитоза (тенденция к лейкопении) в половине случаев регистрировался относительный лимфоцитоз ($p < 0,001$).

Наиболее частые и выраженные изменения в иммунном статусе регистрировались в Т-клеточном звене иммунитета ($CD4^+$; $CD8^+$) и системе натуральных киллеров ($CD16^+$). Особого внимания заслуживает тот факт, что в фазе ремиссии при минимальных клинико-лабораторных изменениях более чем у половины пациентов сохранялся дисбаланс Т- и НК-лимфоцитов ($p < 0,05$). Повышенные значения ЦИК и снижение активности системы комплемента также регистрировались во всех 3-х группах.

Пациенты всех групп наблюдались не менее 6 месяцев. В 1 группе обострение заболевания наблюдалось у 6 пациентов, во 2-й группе - у 3-х, что составило в 1-й группе 54% достижения стабильной ремиссии, а во 2-й группе 66%. В 3 группе - только у трех больных при вирусологическом обследовании выявлен рецидив заболевания (73% - стабильная ремиссия). Как правило, обострению заболевания предшествовали провоцирующие факторы - погрешность в диете, психоэмоциональный стресс, смена климатической зоны. У 2-х больных рецидиву хронического вирусного гепатита С предшествовало обострение хронического холецистита и панкреатита (горечь, сухость во рту, тяжесть в правом подреберье, появление болезненности в точке желчного пузыря и холедохопанкреатической зоне), в дальнейшем регистрировалось повышение АлАт (до 2-4-х норм) и изменение других функциональных проб печени.

Заявленный способ лечения иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Больная С., 27 лет, амбулаторная карта №48, диагноз: хронический вирусный гепатит С (РНК HCV отр.), без признаков активности процесса, вне репликации вируса. Находится под наблюдением Областного гепатологического центра с 2004 г, когда впервые был выявлен хронический вирусный гепатит С (РНК HCV+, 3а), малой степени активности процесса (по степени цитолиза) и начальными признаками фиброза печени (по данным УЗИ), с высокой вирусной нагрузкой ($1:10^4$). Выявлен хронический холангиохолецистит с явлениями смешанной дискинезии желчевыводящих путей. Больна в течение 7 лет (выраженный астеновегетативный синдром, артралгии, периодическая тяжесть в правом подреберье, горечь во рту).

С января 2005 по январь 2006 (12 месяцев) года был проведен курс противовирусной терапии рефероном ЕС в мышцу по 3 миллиона МЕ 3 раза в неделю с достижением клинической, биохимической и вирусологической ремиссии.

На момент окончания лечения при объективном обследовании выявлены умеренно выраженные внепеченочные билиарные знаки (пальмарная эритема, единичные слабовыраженные сосудистые «звездочки»). Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, плотноватая, безболезненная.

Функциональные пробы печени: билирубин - 14 мкмоль/л (норма), аланинаминотрансфераза - 18,7 (норма), тимоловая проба - 4,5 ед (0-4 ед), умеренная диспротеинемия со снижением альбуминов до 52,8 (56-57 г/л) и повышением γ -глобулинов до 23,3% (12,8-19,0%). В общем анализе крови - без патологии. Иммунограмма от 07.11.05: лейкоциты - $4,0 \times 10^9$ (норма), значения лимфоцитов относительные - 32% (норма), абсолютные $1,3 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD3+ относительные 44% (норма 60-80%), абсолютные $0,6 \times 10^9$ (норма $0,8-2,2 \times 10^9$), значения субпопуляции лимфоцитов CD4+ относительные 32% (норма 35-50%), абсолютные $0,4 \times 10^9$ (норма $0,6-1,6 \times 10^9$), значения субпопуляции лимфоцитов CD8+ относительные 12% (норма 19-40%), абсолютные $0,15 \times 10^9$ (норма $0,3-0,8 \times 10^9$), значения субпопуляции лимфоцитов CD16+ относительные 3% (10-20%), абсолютные $0,04 \times 10^9$ ($0,2-0,4 \times 10^9$), значения субпопуляции лимфоцитов CD20+ относительные 6% (5-16%), абсолютные $0,08 \times 10^9$ ($0,15-0,5 \times 10^9$), иммунорегуляторный индекс - 2,0 (норма), иммуноглобулины: А - 1,4 (норма), G - 15,7 (норма), М - 1,5 (норма), фагоцитарная активность лейкоцитов 41% (норма), циркулирующие иммунные комплексы - 85,0 (норма), активность комплемента СН-50 - 53 (норма), РНК HCV отр.

Учитывая выявленные изменения в иммунном статусе, соответствующие комбинированному дефициту относительных и абсолютных значений субпопуляций Т-лимфоцитов и НК-клеток, с целью иммунокоррекции выявленных нарушений был назначен препарат Ронколейкин® в дозе 500 мг, который принимался внутрь в 200 мл воды, через 2 часа после ужина, двумя курсами по 5 приемов через день, после третьего приема принимался препарат Ликопид 10 мг ежедневно 1 раз в день в течение 10 дней. Интервал между курсами 2 месяца, далее - еще 5 приемов 2 раза в неделю, двумя курсами с интервалом в 2 месяца. Курс лечения закончен в мае 2006 года.

При отсутствии клинических и биохимических признаков обострения ХВГС и репликации вируса (РНК HCV отр.) в иммунограмме исчезли явления иммунной недостаточности: лейкоциты - $6,3 \times 10^9$ (норма), значения лимфоцитов относительные - 43% (норма), абсолютные $2,7 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD3+ относительные 70% (норма), абсолютные $1,9 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD4+ относительные 47% (норма), абсолютные $1,2 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD8+ относительные 18% (нижняя граница нормы), абсолютные $0,5 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD16+ относительные 15% (норма), абсолютные $0,4 \times 10^9$ (верхняя граница нормы), значения субпопуляции лимфоцитов CD20+

относительные 8% (норма), абсолютные $0,2 \times 10^9$ (норма), иммуноглобулины: А - 3,5 г/л (норма), G - 19,5 (норма), М - 1,8 (верхняя граница нормы), фагоцитарная активность лейкоцитов 68% (норма), циркулирующие иммунные комплексы - 97,2 (норма), активность комплемента 55,2 (верхняя граница нормы).

5 В дальнейшем при динамическом клиническом и лабораторном наблюдении в течение еще 6 месяцев (до января 2007) отсутствовали клинические, биохимические и вирусологические признаки рецидива ХВГС, за период наблюдения не было обострения хронического холангиохолецистита. В иммунограмме отсутствовали признаки иммунной недостаточности: лейкоциты - $4,3 \times 10^9$ (норма), значения лимфоцитов относительные - 38%
10 (норма), абсолютные $1,6 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD3+ относительные 78% (норма), абсолютные $1,2 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD4+ относительные 38% (норма), абсолютные $0,6 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD8+ относительные 40% (норма), абсолютные $0,4 \times 10^9$
15 (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD16+ относительные 16% (норма), абсолютные $0,3 \times 10^9$ (норма), значения субпопуляции лимфоцитов CD20+ относительные 16% (норма), абсолютные $0,3 \times 10^9$ (норма), иммуноглобулины: А - 1,6 г/л (норма), G - 15,7 (норма), М - 1,5 (верхняя граница нормы), фагоцитарная активность лейкоцитов 59% (норма).

20 Пример 2

Больной К, 25 лет, амбулаторная карта №34. Диагноз: хронический вирусный гепатит С малой степени активности процесса, вне фазы репликации вируса (РНК HCV отр.), вне обострения.

Наблюдается в Областном гепатологическом центре с 2005 года с диагнозом:
25 хронический вирусный гепатит С (РНК+, генотип 1в, $1:10^3$), малой степени активности процесса, фаза репликации вируса. Вероятный срок инфицирования 1998 год (единичные эпизоды употребления внутривенных наркотиков). В последние годы (5-6 лет) стали беспокоить периодические боли в правом подреберье, горечь во рту, повышенная утомляемость, а также появились проявления аллергического синдрома (аллергия на
30 кошачью шерсть).

С августа 2005 по июль 2006 г (12 месяцев) был проведен курс противовирусной терапии реафероном ЕС в мышцу по 3 миллиона МЕ 3 раза в неделю с достижением клинической и вирусологической ремиссии. Весь период лечения и в момент окончания терапии сохранялся умеренный цитолитический синдром (значение
35 аланинаминотрансферазы было повышено в 2-3 раза), что, вероятно, было связано с наличием аутоиммунного синдрома на фоне цитокиновой терапии.

После завершения этиотропного лечения сохранялся незначительный астеновегетативный синдром, при осмотре выявлены умеренно выраженные
40 внепеченочные билиарные знаки (пальмарная эритема, единичные слабовыраженные сосудистые «звездочки»). Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см, плотноватая, слабоболезненная при пальпации.

Функциональные пробы печени: билирубин - норма (свободный), аланинаминотрансфераза - в 2 раза выше нормы, тимоловая проба - норма, щелочная фосфатаза - норма, β -липопротеиды - 3,2 г/л (3,5-6,5 г/л) умеренная диспротеинемия
45 (гипоальбуминемия - 51,4% при норме 57-67%; гипергаммаглобулинемия - 22,8% при норме 12,8-19%). Общий анализ крови и общий анализ мочи без патологии. По данным ультразвукового исследования: умеренные диффузные изменения паренхимы печени без признаков портальной гипертензии. Иммунограмма: лейкоциты - $3,1 \times 10^9$ (норма $4,0-9,0 \times 10^9$), лимфоциты относительные - 30% (норма), абсолютные $0,9 \times 10^9$ (норма $1,2-3,0 \times 10^9$), субпопуляция лимфоцитов CD3+ относительные 72% (норма), абсолютные
50 $0,6 \times 10^9$ (норма $0,8-2,2 \times 10^9$), субпопуляция лимфоцитов CD4+ относительные 42% (норма), абсолютные $0,37 \times 10^9$ ($0,6-1,6 \times 10^9$), субпопуляция лимфоцитов CD8+ относительные 24%

(норма), абсолютные $0,2 \times 10^9$ (норма $0,3-0,8 \times 10^9$), субпопуляция лимфоцитов CD16+ относительные 14% (норма), абсолютные $0,12 \times 10^9$ (норма $0,2-0,4 \times 10^9$), субпопуляция лимфоцитов CD20+ относит. 12% (норма), абсолютные $0,1 \times 10^9$ ($0,15-0,5 \times 10^9$),
 5 иммунорегуляторный индекс 1,75 (норма), иммуноглобулины: А - 1,93 (норма), G - 13,01 (норма), М 0,5 ($0,6-3,0$), фагоцитарная активность лейкоцитов 64% (норма), циркулирующие иммунные комплексы - 97% (норма), активность комплемента СН-50 - 45,6 (48-55).

Выявленные изменения в иммунном статусе соответствовали недостаточности клеточного звена иммунитета: снижены на 20-30% от нормы абсолютные значения Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и на 40% содержание НК-клеток. Небольшое снижение иммуноглобулинов М и белков системы комплемента.

В связи с выявленной (клинически и лабораторно) иммунной недостаточностью был назначен препарат Ронколейкин® в дозе 500 мг, который принимался внутрь в 200 мл воды, через 2 часа после ужина, двумя курсами по 5 приемов через день, далее - еще 5
 15 приемов 2 раза в неделю, после третьего приема принимался препарат Ликопид 10 мг ежедневно 1 раз в день в течение 10 дней. Интервал между курсами 2 месяца двумя курсами с интервалом в 2 месяца. Переносимость удовлетворительная. Побочных действий не наблюдалось. После проведенного лечения исчезли проявления
 20 астеновегетативного синдрома, при дальнейшем наблюдении в течение полугода не было выявлено обострения хронического холецистита, уменьшились проявления аллергии, нормализовались функциональные пробы печени: билирубин 19,2 ммоль/л (норма), аланинаминотрансфераза - 12,7 мкмоль/л (норма), β-липопротеиды - 4,4 г/л (норма), альбумины - 57% (нижняя граница нормы), гамма-глобулины - 19,1% (норма).

Значения показателей иммунограммы: лейкоциты - $7,0 \times 10^9$ (норма), лимфоциты относительные - 18% (нижняя граница нормы), абсолютные $1,1 \times 10^9$ (нижняя граница нормы), субпопуляция лимфоцитов CD3+ относительные 68% (норма), абсолютные $0,7 \times 10^9$ (норма $0,8-2,2 \times 10^9$), субпопуляция лимфоцитов CD4+ относительные 43% (нижняя граница нормы), абсолютные $0,6 \times 10^9$ (норма), субпопуляция лимфоцитов CD8+ относительные 40%
 30 (норма), абсолютные $0,4 \times 10^9$ (норма), субпопуляция лимфоцитов CD16+ относительные 18% (норма), абсолютные $0,28 \times 10^9$ (норма), субпопуляция лимфоцитов CD20+ относительные 16% (норма), абсолютные $0,16 \times 10^9$ (норма), иммунорегуляторный индекс - 1,2 (норма), иммуноглобулины: А - 2,2 (норма), G - 16,0 (норма), М - 0,69 (норма), фагоцитарная активность лейкоцитов 63% (норма), циркулирующие иммунные комплексы - 99% (норма).

Использование предлагаемого способа позволяет улучшить качество и эффективность лечения хронического вирусного гепатита С, позволяет избежать рецидива заболевания и добиться устранения явлений иммунной недостаточности.

Способ целесообразно использовать при лечении хронического вирусного гепатита С в амбулаторных условиях.

Источники информации

1. Журкин А.Т. Вирусные гепатиты. Учеб. пособие. - СПб., 2004, 62 с.
2. Иммуноterapia Ронколейкином хронического вирусного гепатита С. Метод, рек. сост.: Склад Л.Ф., Иванис В.А., Маркелова Е.В. // Владивосток, 2003-36 с.
- 45 3. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. - СПб.: Издательство «Фолиант», 2000. - 936 с.
4. Мицура В.М., Жаворонок С. В., Красавцев Е.Л. Применение Ронколейкина в комплексной терапии хронического гепатита С. Метод, рек. // Гомель, 2004. 34 с.
- 50 5. Радченко В.Г. с соавт. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. - СПб.: Издательство Диалект; М.: 2005. - 864 с.:
6. Патент РФ №2265447 от 19.05.2004. Способ лечения хронического вирусного гепатита.
7. Подымова С.Д. Болезни печени. - М.: Медицина, 1998, 704 с.

8. Попович А.Н., Егорова В.Н. Интерлейкин 2: опыт клинического применения. (издание второе) - СПб.: Издательство «Издательский дом «Новости правопорядка»», 2006. - 36 стр.: ил.

5

Формула изобретения

Способ профилактики рецидива хронического вирусного гепатита С после достижения первичной вирусологической ремиссии с помощью стандартной интерферонотерапии, отличающийся тем, что после интерферонотерапии вводят ронколейкин в дозе 500 мг внутрь в 200 мл воды после ужина, двумя курсами по 5-10 раз через день или 2 раза в неделю, после третьего введения ронколейкина дополнительно вводят ликопид 10 мг ежедневно 1 раз в день в течение 10 дней, с интервалом между курсами 2 мес, при необходимости курсы повторяют.

15

20

25

30

35

40

45

50