


 ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014131830/15, 31.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.07.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.07.2014

(45) Опубликовано: 10.10.2015 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU2179316 C2, 10.02.2002. SU1806775 A1, 07.04.1993. WO2007100759 A2, 07.09.2007. УСТИНОВА О.Ю. и др., Патогенетические закономерности каскадного механизма развития гастродуоденальных заболеваний у детей, обусловленных потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца, Пермь, 2014г, он-лайн (см. прод.)

Адрес для переписки:

 614045, г.Пермь, ул. Монастырская, 82, ФГБУН
 "ФНЦ медико-профилактических технологий
 управления рисками здоровью населения",
 директору Н.В. Зайцевой

(72) Автор(ы):

 ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна (RU),
 УСТИНОВА Ольга Юрьевна (RU),
 ЛУЖЕЦКИЙ Константин Петрович (RU),
 МАКЛАКОВА Ольга Анатольевна (RU),
 ДОЛГИХ Олег Владимирович (RU),
 ОШЕВА Лариса Викторовна (RU),
 ИВАШОВА Юлия Анатольевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

 Федеральное государственное бюджетное
 учреждение науки "Федеральный научный
 центр медико-профилактических технологий
 управления рисками здоровью населения"
 (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических
 технологий управления рисками здоровью
 населения") (RU)

(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА, С ПРЕОБЛАДАНИЕМ НАРУШЕНИЙ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК, У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 3 ЛЕТ, ПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПИТЬЕВУЮ ВОДУ С ОСТАТОЧНЫМИ КОЛИЧЕСТВАМИ ПРОДУКТОВ ГИПЕРХЛОРИРОВАНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для предупреждения развития переменного иммунодефицита, с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток (D83.1) у детей с наличием непереносимого риска развития переменного иммунодефицита. Осуществляют сочетанное применение курсом 2 раза в год лекарственных средств: Имунорикс перорально по 400 мг - 1 флакон, 2 раза в сутки вне приема пищи в течение 10 дней; Эслидин перорально в возрасте от 3 до 7 лет - по 1 капсуле 2 раза в

сутки, старше 7 лет - по 1 капсуле 3 раза в сутки, в течение 21 дня. Способ позволяет предупредить развитие у детей старше 3 лет переменного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток, связанного с остаточными количествами токсикантов - продуктов гиперхлорирования, поступающих в организм из питьевой воды, и повысить при этом резистентность организма к указанным токсикантам. 3 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

[найдено 20.04.15] [найдено из Интернет] fcrisk.ru/journal/2014/3/8. AGARWAL S et al. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;

R U 2 5 6 4 9 3 8 C 1

R U 2 5 6 4 9 3 8 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 564 938** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
G01N 33/49 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2014131830/15, 31.07.2014

(24) Effective date for property rights:
31.07.2014

Priority:

(22) Date of filing: 31.07.2014

(45) Date of publication: 10.10.2015 Bull. № 28

Mail address:

614045, g.Perm', ul. Monastyrskaja, 82, FGBUN
"FNTs mediko-profilakticheskikh tekhnologij
upravlenija riskami zdorov'ju naselenija", direktoru
N.V. Zajtsevoj

(72) Inventor(s):

**ZAJTsEVA Nina Vladimirovna (RU),
USTINOVA Ol'ga Jur'evna (RU),
LUZhETsKIJ Konstantin Petrovich (RU),
MAKLAKOVA Ol'ga Anatol'evna (RU),
DOLGIKh Oleg Vladimirovich (RU),
OShEVA Larisa Viktorovna (RU),
IVAShOVA Julija Anatol'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki "Federal'nyj nauchnyj tsentr
mediko-profilakticheskikh tekhnologij
upravlenija riskami zdorov'ju naselenija" (FBUN
"FNTs mediko-profilakticheskikh tekhnologij
upravlenija riskami zdorov'ju naselenija") (RU)**

(54) **METHOD FOR PREVENTION OF VARIABLE IMMUNODEFICIENCY WITH PREDOMINANT IMMUNOREGULATORY T-CELL DISORDER IN CHILDREN AGED 3 YEARS AND MORE TAKING DRINKING WATER WITH HYPERCHLORINATION PRODUCT RESIDUES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention is applicable to prevent progression of variable immunodeficiency with predominant immunoregulatory T-cell disorders (D83.1) in the children suffering an unacceptable risk of variable immunodeficiency. The therapeutic agents are administered in a combination as a course twice a year: Imunorix orally 400 mg - 1 bottle, 2 times a day between meals during 10 days; Eslidin orally, 1 capsule 2 times a day at the age of 3 to 7 years, and 1 capsule

3 times a day at the age of 7 years and older during 21 days.

EFFECT: method enables preventing variable immunodeficiency with predominant immunoregulatory T-cell disorders associated with residues of toxic agents, ie hyperchlorination products taken with drinking water in the children aged 3 years and older, and also increasing body resistance to the above toxic agents.

3 tbl, 1 ex

R U 2 5 6 4 9 3 8 C 1

R U 2 5 6 4 9 3 8 C 1

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для предупреждения развития переменного иммунодефицита, с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток (D83.1) в отношении детского населения, потребляющего питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования (хлороформ, 5 тетрахлорметан, дихлорэтан, дихлорбромметан и дибромхлорметан), с суммарным превышением, по критерию суммы отношений обнаруженных концентраций к величине предельно-допустимой концентрации (ПДК), выше 1,0 и наличием непереносимого риска развития переменного иммунодефицита.

Актуальность предлагаемого способа определяется тем, что повышенный уровень 10 продуктов гиперхлорирования в воде может явиться причиной патологии иммунной системы, причем может быть преимущественно клеточного звена иммунитета, или гуморального, или с поражением клеток моноцитарно-макрофагальной системы иммунитета. На территориях с неудовлетворительным качеством питьевой воды, содержащей остаточные количества продуктов гиперхлорирования (при оценке по 15 критерию суммы отношений обнаруженных концентраций к величине ПДК от 1,46 до 2,53), риск развития заболеваний, в том числе с вовлечением иммунных механизмов, превышает приемлемый уровень (индекс опасности $HQ=1,8$). По данным Фонда обязательного медицинского страхования детей в возрасте 3-14 лет, проживающих на таких территориях, обращаемость за медицинской помощью по поводу переменного 20 иммунодефицита в 4,01 раза выше среднекраевого уровня.

Из уровня техники известен ряд патентов, касающихся коррекции клеточного звена иммунитета, т.е. с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток.

Из авторского свидетельства СССР №1659856 известен способ коррекции клеточного звена системы иммунитета, путем предварительного (2-3 дня) введения а-токоферол- 25 ацетата (0,5-1,0 мг/кг массы) с последующим введением иммуномодуляторов: левамизола или спленина, по обычной схеме. Положительный эффект наблюдается после 2-3 курсов лечения.

Также близок к этому известному способу коррекции и способ, описанный в авторском свидетельстве №1806775 «Способ лечения недостаточности Т-клеточного 30 иммунитета у детей», согласно которому после однократного приема левамизола проводят через 2-2,5 ч гальванизацию области тимуса. В результате проведенного лечения у 18 часто болеющих детей с Т-клеточной недостаточностью иммунитета удалось достичь трехкратного снижения частоты ОРВИ в течение года. Благодаря использованию способа сроки лечения и курсовая доза левамизола сокращены 35 соответственно в 4 и 8 раз, уменьшен риск побочных явлений, связанных с применением препарата.

Однако указанные известные способы являются недостаточно безопасными, т.к. сопряжены с использованием препарата левамизол, обладающего широким спектром побочных действий на органы желудочно-кишечного тракта, нервную систему и органы 40 чувств, сердечно-сосудистую систему и кровь, способного вызывать аллергические реакции.

Также известен способ иммунокоррекции клеточного и гуморального звена иммунитета у детей при папилломавирусной инфекции кожи (Заявка на патент РФ №2011125957), при котором детям в возрасте от 3 до 7 лет и детям от 8 до 11 лет в 45 составе комплексной терапии дополнительно вводят иммуномодулятор «Генферон Лайт» в возрастной дозировке 125 000 МЕ и 250 000 МЕ соответственно по 1 суппозиторию 2 раза в день с 12-часовым интервалом в течение 10 дней после деструкции. Его недостатком является не комфортный для детей путь введения

препарата, возможны местные аллергические реакции (ощущение зуда и жжения в прямой кишке).

Также из уровня техники известен Способ профилактики и коррекции нарушений в системе иммунитета при воздействии феноксигербицидов (Заявка на патент РФ №98102592) путем перорального приема комплекса витаминов А и Е, обладающих свойством коррекции функций и повышения жизнеспособности фагоцитирующих клеток. Также, как и в предлагаемом способе, речь идет о коррекции иммунодефицита при воздействии на организм человека химического токсиканта - феноксигербицида. Однако указанные в известном решении препараты не обеспечат профилактику переменного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток у детей, потребляющих питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования.

При этом из уровня техники не были выявлены известные способы профилактики переменного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток у детей, возникшего из-за потребления питьевой воды с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования, поэтому сделать выбор ближайшего аналога к заявляемому объекту не представляется возможным.

Технический результат, достигаемый предлагаемым изобретением, заключается в обеспечении эффективности предупреждения развития у детей старше 3 лет переменного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток (D83.1), связанного с остаточными количествами токсикантов - продуктов гиперхлорирования, поступающих в организм из питьевой воды, и в повышении при этом резистентности организма к указанным токсикантам.

Указанный технический результат достигается предлагаемым способом профилактики переменного иммунодефицита, с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток, у детей старше 3 лет, потребляющих питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования, согласно которому осуществляют сочетанное применение курсом 2 раза в год лекарственных средств: Имунорикс перорально по 400 мг - 1 флакон, 2 раза в сутки вне приема пищи в течение 10 дней; Эслидин перорально в возрасте от 3 до 7 лет - по 1 капсуле 2 раза в сутки, старше 7 лет - по 1 капсуле 3 раза в сутки, в течение 21 дня.

Поставленный технический результат достигается за счет следующего.

Для понимания существа вопроса следует пояснить. По результатам идентификации опасности установлено, что повышенный уровень продуктов гиперхлорирования в воде может явиться причиной патологии иммунной системы. На территориях с неудовлетворительным качеством питьевой воды, содержащей остаточные количества продуктов гиперхлорирования (при оценке по критерию суммы отношений обнаруженных концентраций к величине ПДК от 1,46 до 2,53), риск развития заболеваний, в том числе с вовлечением иммунных механизмов, превышает приемлемый уровень (коэффициент опасности $HQ=1,8$). Среди показателей качества воды ведущее место по величине коэффициента опасности (HQ) занимает хлороформ (HQ для него до 1,28).

В процессе наших исследований были установлены причинно-следственные связи между уровнем загрязнения воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения хлорорганическими соединениями (хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан, дихлорбромметан и дибромхлорметан) и показателями заболеваемости детей болезнями иммунной системы (доказательством этому служат данные: показатель отношения шансов $OR=3,78$; его 95% доверительный интервал $DI=1,12-4,27$).

Повышенная частота регистрации переменного иммунодефицита у детей в условиях несоответствия питьевой воды гигиеническим нормативам обусловлена особенностями воздействия остаточных количеств продуктов гиперхлорирования на функционирование иммунной системы. При комбинированном воздействии хлорорганических соединений в концентрациях, превышающих гигиенические нормативы до 1,5 раз, наблюдается иммуносупрессия по Т-клеточному типу, а при повышении концентраций указанных химических соединений более 1,5 раз - угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. Ранним эффектом при комбинированном действии хлороформа, тетрахлорметана, дихлорэтана, дихлорбромметана и дибромхлорметана является иммуносупрессия по Т-клеточному типу, проявляющаяся снижением содержания активированных Т-лимфоцитов (CD25⁺) и маркеров апоптоза (CD95⁺).

Помимо прямого иммунотоксического действия хлорорганических соединений, реализуются и опосредованные эффекты иммуносупрессии, связанные с формированием гепатоцеллюлярных нарушений (снижение активности глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышение активности глутатион-S-трансферазы, нарушение синтеза белков и незаменимых аминокислот, необходимых для синтеза иммуноглобулинов - IgG и IgA, интерферона (б, в, г), антител, витаминов).

Иммуносупрессивное действие хлорорганических соединений усугубляется нарушением работы антиоксидантных систем (снижение антиоксидантной активности сыворотки крови, повышение уровня малонового диальдегида плазмы, гидроперекисей липидов).

У детей с переменным иммунодефицитом, ассоциированным с употреблением питьевой воды с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования, доказаны достоверные причинно-следственные связи нарушений иммунного ответа (снижение уровня Т-лимфоцитов, супрессия CD25⁺ и CD95⁺), дисбаланса окислительных и антиоксидантных процессов (повышение/снижение антиоксидантной активности сыворотки крови, повышение уровня малонового диальдегида плазмы, гидроперекиси липидов) и нарушения ферментативной активности клеток (снижение активности глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышение активности глутатион-S-трансферазы), развития синдрома цитолиза (увеличение уровня аспартатаминотрансферазы - АСАТ, и аланин-аминотрансферазы - АЛАТ), наличия ультразвуковых признаков реактивных изменений печени с повышением содержания в крови хлороформа, тетрахлорметана, дихлорэтана, дихлорбромметана и дибромхлорметана (доля дисперсии зависимой переменной составила: $R^2=0,16-0,48$; $p \leq 0,01-0,0001$).

Благодаря сочетанному применению лекарственных средств, рекомендуемых предлагаемым способом, обеспечивается высокая эффективность профилактики переменного иммунодефицита с поражением, преимущественно, клеточного звена иммунитета с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток, у детей старше 3 лет, потребляющих питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования.

«Эслидин» - комбинированный препарат, основой фармакологического действия которого являются эссенциальные фосфолипиды и метионин. Обладая взаимно потенцирующим действием, эссенциальные фосфолипиды и метионин восстанавливают целостность мембран поврежденных клеток печени, активируя их фосфолипидзависимые ферменты и нормализуя, тем самым, проницаемость мембран. Эссенциальные фосфолипиды и метионин улучшают функциональное состояние гепатоцитов и

усиливают дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени. Эслидин® - действующие вещества - липоид ППЛ-400 300 мг, метионин 100 мг - капс.; бл. 10 кор. 3 шт.; ЛСР - 001048/08 от 26.02.2008; производитель: ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА» (Россия).

«Имунорикс» (Pidotimod)) - иммуностимулирующий препарат, обладающий в условиях иммунодефицита целенаправленным действием на клеточный (прежде всего Т-лимфоцитарное звено) и гуморальный (увеличивает продукцию цитокинов) иммунитет. Его активная основа - пидотимод, усиливает активность факторов неспецифической резистентности (фагоцитоз).

Опытным путем было установлено, что только использование комплексной схемы применения вышеуказанных лекарственных препаратов обеспечивает синергизм в достижении поставленного технического результата. Использование их по отдельности не достигается увеличение сроков ремиссии, не обеспечивается максимально возможное воздействие на клеточное звено иммунитета с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток.

При реализации предлагаемого способа осуществляют следующие операции в нижеуказанной последовательности:

1. производят выбор территории, имеющей повышенное содержание в воде остаточных количеств продуктов гиперхлорирования, и формирующих неприемлемый риск развития переменного иммунодефицита (неудовлетворительное качество питьевой воды по содержанию остаточных количеств продуктов гиперхлорирования: хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан, дихлорбромметан и дибромхлорметан, с суммарным превышением по критерию суммы отношений обнаруженных концентраций к величине ПДК выше 1,0, на территории проживания детей (ребенка) или размещения учреждений дошкольного/школьного образования);

2. производят отбор детей с этой территории для проведения у них профилактических мероприятий. Модель пациента: дети в возрасте старше 3 лет, с наличием переменного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток (D83.1 - Международная классификация болезней (МКБ-10), сайт в интернете: http://www.rlsnet.ru/mkb_index_id_1990.htm) с содержанием в крови и моче продуктов гиперхлорирования (хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан, дихлорбромметан и дибромхлорметан и др.) выше референсного уровня более чем в 1,5 раза. О том, что у отобранных детей имеется переменный иммунодефицит с поражением, преимущественно, клеточного звена иммунитета, используют следующие медико-биологические критерии, приведенные в таблице 1.

3. осуществляют клинко-лабораторное обследование указанных детей с определением: нормативных соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов, их функциональной активности (CD8+, CD16+, CD25+, CD95+), уровня продукции лимфоцитами периферической крови гуморальных медиаторов клеточного иммунитета (цитокинов: интерферонов, интерлейкинов), баланса окислительных и антиоксидантных процессов на клеточном уровне (антиоксидантной активности крови, уровня малонового диальдегида плазмы); ферментативной активности клеток (активности глутатионпероксидазы и/или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, активности глутатион-S-трансферазы), биохимии крови (АСАТ - аспартатаминотрансфераза и АЛАТ - аланинаминотрансфераза).

Объем исследований включает показатели, выполненные унифицированными общеклиническими, биохимическими и иммуноферментными методами, позволяющими оценить состояние и функции органов и систем с использованием диагностического оборудования:

- спектрофотометр ПЭ-5300 в (Россия, г. С-Петербург) (ОАО Экохим)
(антиоксидантная активность крови, малоновый диальдегид);

- автоматический биохимический анализатор "Konelab 20" (Финляндия) (ThermoFisher),
регистрационный номер ФС N 2006/2924 (аспарагиновая и аланиновая

5 аминотрансферазы);

- анализатор иммуноферментный микропланшетный автоматический «Infinite F50»,
(Tecan, Австрия) №1008007750 (гидроперекиси липидов, глутатионпероксидаза, глюкозо-
6-фосфатдегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза);

- аппаратно-программный комплекс на базе газового хроматографа «Хроматэк-
10 Кристалл-5000.2», (США), с галогенселективным детектором (детектор электронного
захвата), для идентификации хлорорганических соединений в крови и моче.
Регистрационный номер в Государственном реестре № ФСР 2009/04091, ТУ 9443-004-
12908609-99;

- изучение маркеров клеточной дифференцировки методом проточной
15 цитофлуориметрии с определением популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+,
CD4+, CD8+, CD19+, CD16+CD56+, CD25+, CD95+) на проточном цитометре
"FACSCalibur" фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы
"CellQuestPro".

- ультразвуковое сканирование печени сканером Toshiba «APLIO XG» и Toshiba
20 «Viamo SSA-640A» с использованием линейных датчиков частотой от 7,5 до 13 МГц
(ФС №2006/2522, РОСС JP. ИМ 02. В 14629. ГОСТ Р 50460 - 92) по стандартной методике.

В качестве критериев оценки отклонений лабораторных показателей используются
возрастные физиологические уровни, а для содержания хлороформа, тетрахлорметана,
дихлорэтана, дихлорбромметана и дибромхлорметана в крови и моче - референтные
25 уровни.

Далее осуществляют математическую обработку доказательной базы оценки
эффективности рекомендуемого способа с помощью непараметрических методов
статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности, метода
однофакторного дисперсионного анализа, методов линейного и нелинейного
30 регрессионного анализа. Для оценки достоверности полученных результатов используют
критерий Фишера (оценка адекватности моделей), критерий Стьюдента (сравнение
групп по количественным признакам), критерий χ^2 -квадрат (сравнение структуры
признаков). Сравнительную оценку вероятностной взаимосвязи между признаками в
группах оценивают по показателю отношения шансов (odd ratio - OR) с анализом
35 доверительного интервала (ДИ). Различия полученных результатов считают
статистически значимыми при $p < 0,05$.

4. проводят профилактику отобранным в результате вышеприведенного обследования
детям старше 3 лет с целью достижения допустимого уровня риска развития общего
вариабельного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-
40 клеток, связанного с экспозицией остаточных количеств продуктов гиперхлорирования
питьевой воды, путем комплексного назначения двух лекарственных средств по схеме,
приведенной в таблице 2.

Пример конкретного осуществления:

1. Выбор территории проживания. Наиболее значимыми компонентами остаточных
45 количеств продуктов гиперхлорирования, присутствующих в питьевой воде в
концентрациях выше одного ПДК: хлороформ - в 2,5 раза; тетрахлорметан - в 1,8 раза;
дихлорэтан - в 1,3 раза; дихлорбромметан - в 1,2 раза; и дибромхлорметан - в 1,5 раза.

2. Обследовано 243 человека, в возрасте от 3 до 14 лет, у 48 из которых (из них

девочки - 23 чел., мальчики - 25 чел.) диагностирован вариабельный иммунодефицит, с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток (D83.1).

Клинические и анамнестические критерии при отборе детей приведены в таблице 1.

У детей с нарушением Т-клеточного звена иммунитета, обусловленного воздействием
 5 продуктов гиперхлорирования, доказаны достоверные причинно-следственные связи нарушений иммунного ответа (снижение уровня Т-лимфоцитов, супрессия CD25+ и CD95+), дисбаланса окислительных и антиоксидантных процессов (повышение/снижение антиоксидантной активности сыворотки крови, повышение уровня малонового
 10 диальдегида плазмы, гидроперекиси липидов) и нарушения ферментативной активности клеток (снижение активности глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышение активности глутатион-S-трансферазы), развития синдрома цитолиза (увеличение уровня аспартатаминотрансферазы - АСАТ, и аланин-аминотрансферазы - АЛАТ), наличия ультразвуковых признаков реактивных изменений печени с
 15 повышением содержания в крови хлороформа, тетрахлорметана, дихлорэтана, дихлорбромметана и дибромхлорметана (доля дисперсии зависимой переменной составила: $R^2=0,16-0,48$; $p \leq 0,01-0,0001$).

Указанные данные показывают, что отобранные в соответствии с критериями по
 20 таблице 1 дети (вышеуказанные 48 детей) с нарушением Т-клеточного звена иммунитета характеризуются развитием вариабельного иммунодефицита, ассоциированными именно с воздействием остаточных продуктов гиперхлорирования. Поэтому в дальнейшем они и проходили курс профилактики, согласно предлагаемому способу, схема реализации которого приведена в таблице 2.

Данные по эффективности профилактики предлагаемым способом детей с
 25 вариабельным иммунодефицитом с поражением, преимущественно, клеточного звена иммунитета, ассоциированным с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования в питьевой воде, приведены ниже (по данным катамнеза через 12 месяцев) и сопровождаются:

- иммуномодулирующим эффектом (восстановление у 38-63% детей сниженного
 30 уровня Т-лимфоцитов, активацией CD25+ и CD95+),
- нормализацией баланса окислительных и антиоксидантных процессов (антиоксидантной активности сыворотки крови, малонового диальдегида плазмы, гидроперекиси липидов) у 42-65%,
- и восстановлением ферментативной активности клеток (повышение активности
 35 глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нормализация глутатион-S-трансферазы) у 39-43% детей,
- снижением активности синдрома цитолиза (нормализация уровня АСАТ и АЛАТ) у 31-58%,
- уменьшением на 39-41% числа детей с наличием ультразвуковых признаков
 40 умеренного (реактивного) диффузного поражения печени;
- снижение количества случаев ОРВИ за год у 51-73% детей.

Для доказательства синергизма воздействия в заявляемом способе именно двух
 45 предлагаемых лекарственных средств ниже приводим таблицу 3, отражающую клиническую эффективность в катамнезе (через год) при различных схемах приема лекарств.

Как показали исследования и данные, приведенные в таблице 3, эффект предлагаемого
 50 способа не является следствием простого действия используемых препаратов, а имеет место выраженный положительный синергизм лекарственных средств по профилактике вариабельного иммунодефицита у детей старше 3 лет, потребляющих питьевую воду

с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования (сумма эффектов отдельных препаратов в тех же дозах дает эффект существенно менее выраженный, чем при их сочетанном применении).

Кроме того, повысилась резистентность организма к накоплению остаточных продуктов гиперхлорирования: произошло снижение содержания хлороформа, тетрахлорметана, дихлорэтана, дихлорбромметана и дибромхлорметана через 12 мес на 28-42%, несмотря на то, что дети, прошедшие лечение, продолжали проживать на той же территории.

Таким образом, предложенный способ сочетанного применения Имунорикса и Эслидина у детей с нарушением Т-клеточного звена иммунитета и контаминацией биосред промышленными токсикантами - хлороформом, тетрахлорметаном, дихлорэтаном, дихлорбромметаном и дибромхлорметаном, поступающих в организм ребенка с питьевой водой, способствует улучшению общей иммунорезистентности, повышает уровень и восстанавливает функциональную активность Т-лимфоцитов, снижает активность синдрома цитолиза, нормализует баланс окислительных и антиоксидантных процессов.

Таблица 1	Медико-биологические критерии выбора контингента для проведения специализированных программ профилактики переменного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток, у детей, в условиях загрязнения питьевой воды остаточными количествами продуктов гиперхлорирования	
	Параметры переменного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток (D83.1)	
Со-матиче-ские	1. наличие симптомов хронической интоксикации (слабость, периодические головные боли, снижение психомоторной активности, аппетита, нарушение сна, бледность, сухость кожи и слизистых, периорбитальные тени и т.д.); 2. наличие синдрома гепатоцеллюлярных нарушений (боли в правом подреберье, тошнота, эпизодическая рвота, неустойчивый стул и т.д.); 3. увеличение размеров, появление пальпаторной плотности и чувствительности печени; 4. частые вирусные инфекции (ОРВИ более 5 раз в год); наличие хронической персистирующей герпетической и цитомегаловирусной инфекции	
Функцио-наль-ные	1. ультразвуковые признаки умеренного (реактивного) диффузного поражения печени	
Лабо-ра-тор-ные	1. дисбаланс окислительных и антиоксидантных процессов на клеточном уровне (повышение/снижение антиоксидантной активности крови, повышение уровня малонового диальдегида плазмы); 2. нарушения ферментативной активности клеток (снижение активности глутатионпероксидазы и/или глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, повышение активности глутатион-S-трансферазы), синдром цитолиза (повышение АСАТ и АЛАТ); 3. нарушение нормативных соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов, их функциональной активности (CD8 ⁺ ; CD16 ⁺ , CD25 ⁺ , CD95 ⁺). Нарушение продукции лимфоцитами периферической крови гуморальных медиаторов клеточного иммунитета (цитокинов: интерферонов, интерлейкинов)	

Таблица 2	Схема сочетанного применения детьми старше 3 лет лекарственных средств при реализации предлагаемого способа профилактики переменного иммунодефицита с поражением, преимущественно, клеточного звена иммунитета, под воздействием остаточных количеств продуктов гиперхлорирования в питьевой воде	
	Препарат	Способ применения и дозы (сочетанное применение)
1.	Имунорикс	перорально по 400 мг (1 флакон) 2 раза в сутки вне приема пищи в течение 10 дней;
2.	Эслидин	перорально в возрасте от 3 до 7 лет - по 1 капсуле 2 раза в сутки, старше 7 лет - по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 21 дня.

Примечание: Курс сочетанного применения указанных лекарственных средств осуществляют 2 раза в год.

Таблица 3	Клиническая эффективность схем профилактики у детей переменного иммунодефицита с поражением, преимущественно, Т-клеточного звена иммунитета, под воздействием остаточных количеств продуктов гиперхлорирования в питьевой воде, при различных сочетаниях препаратов (через 12 месяцев)		
Показатели после приема лекарств	Число детей с улучшением клинико-лабораторных показателей после используемых схем профилактики		
	Предлагаемый способ (два препарата)	Имунорикс	Эслидин
иммуномодулирующий эффект:	38-63%	32-45%	16-33%

	восстановление сниженного уровня Т-лимфоцитов, с активацией CD25+ и CD95+			
5	нормализация баланса окислительных и антиоксидантных процессов (антиоксидантной активности сы-воротки крови, малонового диальдегида плазмы, гидроперекиси липидов)	42-65%	27-41%	18-29%
10	восстановление ферментативной активности клеток (повышение активности глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нормализация глутатион-S-транс-феразы)	39-43%	23-31%	14-26%
	снижение активности синдрома цитолиза (нормализация уровня АСАТ и АЛАТ)	31-58%	19-29%	24-46%
	уменьшение числа детей с наличием ультразвуковых признаков умеренного (реактивного) диффузного поражения печени	на 39-41%	на 18-26%	на 31-32%
15	снижение кол-ва ОРВИ за год	51-73%	42-60%	21-32%

Формула изобретения

Способ профилактики переменного иммунодефицита, с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток, у детей старше 3 лет, потребляющих питьевую воду с остаточными количествами продуктов гиперхлорирования, характеризующийся тем, что осуществляют сочетанное применение курсом 2 раза в год лекарственных средств: Имунорикс перорально по 400 мг - 1 флакон, 2 раза в сутки вне приема пищи в течение 10 дней; Эслидин перорально в возрасте от 3 до 7 лет - по 1 капсуле 2 раза в сутки, старше 7 лет - по 1 капсуле 3 раза в сутки, в течение 21 дня.