



(51) МПК

A61M 15/00 (2006.01)*A61K 38/20* (2006.01)*A61P 11/06* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007139243/14, 22.10.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.10.2007

(45) Опубликовано: 10.03.2009 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2028083 C1, 09.02.1995. RU 2205659
C1, 10.06.2003. RU 2162322 C1, 27.01.2001. WO
2007/112146, 04.10.2007. WO 2007/005672,
11.01.2007. ФАССАХОВ Р.С. и др.
Стероидозависимая бронхиальная астма //
Лекарственный вестник. Актуальные вопросы
пульмонологии, 2002, №2 (14), с.26-29, он-
лайн [найдено в Интернет на (см. прод.)

Адрес для переписки:

428015, г.Чебоксары, Московский пр., 15, ЧГУ,
ОИС, Н.Б. Шалуновой

(72) Автор(ы):

Мусалимова Гульсина Габдулловна (RU),
Никонорова Татьяна Алексеевна (RU),
Петрова Ольга Витальевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования "Чувашский государственный
университет им. И.Н. Ульянова" (RU)

RU 2 348 431 C1

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к
пульмонологии, и может быть использовано для
лечения стероидозависимой бронхиальной астмы.
Способ осуществляется следующим образом.
Наряду с базисной терапией вводят ронколейкин
одновременно в виде ингаляций в дозе 250 тыс.
МЕ, осуществляемых с помощью небулайзера, и
инъекций. Введение осуществляют в два этапа, при
этом на первом этапе инъекции ронколейкина
выполняют внутривенно капельно в дозе 250 тыс.

МЕ курсом 3 процедуры с интервалом 72 часа, а на
втором этапе инъекции ронколейкина выполняют с
интервалом 2 недели подкожно в наружную
поверхность плеча в дозе 250 тыс. МЕ курсом 4-6
процедур. Изобретение позволяет нормализовать
иммунные нарушения и снизить эндобронхиальное
воспаление за счет нормализации ронколейкином
функций Т-клеток и повышения количества
рецепторов к глюкокортикостероидам на
моноклеарах. 2 табл.

(56) (продолжение):

(<http://www.volgmed.ru/publishing/lv/s/2002/2/lv-2002-2-026.pdf>). РЛС-2005. ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЛЕКАРСТВ. -
М., 2005, подписано в печать 10.07.2004, с.777. HENDELES L et al. Evaluation of cytokine modulators
for asthma // Paediatr Respir Rev. 2004; 5 Suppl A: S 107-12. он-лайн [Найдено в Интернет на
www.pubmed.com 07.09.2007], PMID: 14980253 [PubMed - indexed for MEDLINE].

RU 2 348 431 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61M 15/00 (2006.01)*A61K 38/20* (2006.01)*A61P 11/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007139243/14, 22.10.2007**(24) Effective date for property rights: **22.10.2007**(45) Date of publication: **10.03.2009 Bull. 7**

Mail address:

**428015, g.Cheboksary, Moskovskij pr., 15,
ChGU, OIS, N.B. Shalunovoj**

(72) Inventor(s):

**Musalimova Gul'sina Gabdullovna (RU),
Nikonorova Tat'jana Alekseevna (RU),
Petrova Ol'ga Vital'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija "Chuvashskij gosudarstvennyj
universitet im. I.N. Ul'janova" (RU)**

(54) **METHOD OF TREATMENT OF STEROID-DEPENDENT BRONCHIAL ASTHMA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pulmonology.

SUBSTANCE: baseline therapy is combined with introduction of Ronkoleukine inhaled in dosage 250 thousand ME with using nebuliser, and injected simultaneously. Introduction takes two stages, herewith at the first stage Ronkoleukine is injected intravenously drop-by-drop in dosage

250 thousand ME within course 3 procedures every 72 hours, while at the second stage Ronkoleukine is injected every 2 weeks hypodermically in external surface of a shoulder in dosage 250 thousand ME within course 4-6 procedures.

EFFECT: normalised immune disorders and relieved endobronchial inflammations.

2 tbl, 3 ex

RU 2 3 4 8 4 3 1 C 1

RU 2 3 4 8 4 3 1 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, и предназначено для лечения стероидозависимой бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма является одной из важнейших медико-социальных проблем. Особую актуальность в практике российских врачей приобретают тяжелые формы
5 бронхиальной астмы, на долю которых в России приходится более 20% всех случаев заболевания. Лечение таких больных является наиболее сложным в связи с возникновением большого числа побочных эффектов от применения системных
10 глюкокортикостероидов (Артемьев О.В., Когновицкая А.И., Юрина Т.М. и др. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных бронхиальной астмой // Клини. мед. - 2001. - №10. - С.21-23). Одним из побочных эффектов глюкокортикостероидов при лечении тяжелой бронхиальной астмы является развитие вторичной иммунной недостаточности, проявляющейся депрессией Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы на фоне гиперактивности гуморального иммунитета. Наряду с дисбалансом системного
15 иммунитета при бронхиальной астме развивается дисфункция в системе местной иммунной защиты органов дыхания. Это способствует персистенции патогенных микроорганизмов и учащению обострений заболевания. В настоящее время лечение больных с тяжелым течением бронхиальной астмы проводят с помощью большого количества контролирующих течение заболевания препаратов: ингаляционных
20 глюкокортикостероидов в высоких дозах (800-2000 мкг/сут беклометазона дипропионата или эквивалентных доз других ингаляционных глюкокортикостероидов), пролонгированных бронходилататоров или антихолинергического препарата (ипратропиума бромида), ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия для облегчения симптомов. Более тяжелое обострение может потребовать проведения курса пероральных
25 глюкокортикостероидов. Однако, несмотря на проводимую терапию полностью контролировать течение бронхиальной астмы у больных с тяжелым течением заболевания возможно не всегда. Малая эффективность традиционной терапии у таких больных диктует необходимость применения новых подходов к лечению тяжелой астмы с учетом ее иммунопатогенеза, в том числе включение в схему комплексной терапии препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом (Артемьев О.В., Когновицкая А.И., Юрина
30 Т.М. и др. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных бронхиальной астмой // Клини. мед. - 2001. - №10. - С.21-23.; Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. - М.: «Атмосфера», 2002. - 160 с.).

Известен способ лечения бронхиальной астмы путем традиционной терапии, включающий введение тимогена (RU №2005103083, МПК А61К 35/26, А61К 39/085, А61Р
35 11/06). Известен способ лечения бронхиальной астмы путем традиционной терапии, с дополнительным назначением левамизола и рузама (RU №2005100170, МПК А61К 31/425, А61К 35/74, А61Р 11/06). Известен способ лечения бронхиальной астмы у детей, часто и/или длительно болеющих ОРВИ, включающий базисную терапию и дополнительно в период ремиссии ректально Виферон (RU №2001101610, МПК А61К 38/21). Известен
40 способ лечения больных с острыми и хроническими заболеваниями легких, включающий базисную терапию дифференцированно в зависимости от заболевания легких и введение рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) внутривенно капельно от одного до пяти введений по 250-500 тыс. МЕ с перерывами 48-72 часа (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. акад. РАМП
45 А.Г.Чучалина. - М.: «Атмосфера», 2002. - 272 с.; Курманова Г.М., Рамазанова Ш.Х., Мажитова З.Х; Опыт применения ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой, в приступный период // Медицинская иммунология, 2003. - Т.5, №3-4. - 233 с). Однако эти способы лечения бронхиальной астмы недостаточно эффективны, так как препарат не сразу оказывает воздействие на иммунокомпетентные клетки главного органа-мишени при
50 бронхолегочной патологии, преимущественно оказывая системное воздействие на другие органы и ткани. Известен способ лечения стероидозависимой бронхиальной астмы, включающий ингаляции человеческого лейкоцитарного интерферона П для инъекций ежедневно в течение 6-8 дней в дозе 10000 ЕД препарата, растворенного в 2 мл

дистиллированной воды (патент RU 2028083, МПК А61В 10/00). Известен способ иммунокоррекции при пневмонии, когда к этиотропной терапии назначают 5 ингаляций ронколейкина через день в дозе 250 тыс. МЕ, через компрессионный небулайзер (патент RU №2305555, МПК А61К 38/20, А61Р 11/20, А61N 2/04). Недостатком этих способов является преимущественная направленность на орган-мишень и отсутствие коррекции системного иммунодефицита, развивающегося при тяжелой бронхолегочной патологии. Известен также способ лечения больных с бронхолегочной патологией, где в комплексную терапию включен ронколейкин, который вводился подкожно в дозе 250 тыс. МЕ и 250 тыс. МЕ ингаляционно через небулайзер, на курс 3 инъекции и 3 ингаляции с интервалом в 48-72 ч (патент RU №2205659, МПК А61К 38/21, А61Р 11/00). Однако при стероидозависимой бронхиальной астме, особенно в острый период заболевания, во-первых, назначение высоких концентраций аэрозолей вызывает высокий риск развития бронхоспазма вследствие раздражения слизистой оболочки бронхов, а во-вторых, короткий курс лечения, как правило, оказывается недостаточным для снижения выраженности эндобронхиального воспаления.

Заявляемое изобретение решает задачу повышения эффективности лечения стероидозависимой бронхиальной астмы.

Техническим результатом является нормализация иммунных нарушений, снижение выраженности эндобронхиального воспаления.

Это достигается тем, что в известном способе лечения стероидозависимой бронхиальной астмы, включающем базисную терапию с применением в качестве иммуномодулятора ронколейкина, вводимого в виде инъекций и ингаляций в дозе 250 тыс. МЕ, осуществляемых с помощью небулайзера, введение ронколейкина осуществляют в два этапа, при этом на первом этапе инъекции ронколейкина выполняют с интервалом 72 часа внутривенно капельно в дозе 250 тыс. МЕ курсом 3 процедуры, а на втором этапе инъекции ронколейкина выполняют с интервалом 2 недели подкожно в наружную поверхность плеча в дозе 250 тыс. МЕ курсом 4-6 процедур. В предложенном способе лечения сочетанием местного воздействия ронколейкина на иммунокомпетентные клетки трахеобронхиального дерева и системного воздействия препарата достигается нормализация иммунных нарушений, возникающих при стероидозависимой бронхиальной астме.

Ронколейкин является лекарственной формой рекомбинантного интерлейкина-2 человека. Он представляет собой полный структурный и функциональный аналог эндогенного ИЛ-2 человека, обладающего иммунокорригирующим действием, направленным на усиление противобактериального, противовирусного, противогрибкового и противоопухолевого иммунитета. Рекомбинантный интерлейкин-2 человека восстанавливает функции Т-клеточного звена иммунной системы, устраняет субпопуляционный дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов и способен повышать количество рецепторов к глюкокортикостероидам на мононуклеарах периферической крови человека. В предлагаемом способе использован ронколейкин для инъекций (Roncoleukin, ампулы 250 тыс. МЕ), изготовленный ООО «Биотех», Санкт-Петербург, Россия; регистрационное удостоверение №000122/012000, выдано Министерством здравоохранения РФ от 31.08.95

Пример 1.

Больной И., 54 года, история болезни №406, с 21.02.05 по 4.03.05 находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБ №4 по поводу обострения смешанной формы стероидозависимой бронхиальной астмы. Сухой кашель по утрам отмечает с детства. С 1996 года беспокоят приступы затрудненного дыхания, в 1999 году верифицирован диагноз бронхиальной астмы, назначено лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. В связи с сохранением симптомов астмы на фоне постоянного приема 1800 мкг в сутки беклозона к лечению с 2001 года подключается 15 мг преднизолона перорально. На момент поступления предъявлял жалобы на учащение приступов удушья до 5-6 раз в сутки, из них 1-2 раза ночью, плохо купирующиеся бронхолитиками, приступообразный кашель с вязкой слизисто-гнойной мокротой и одышку

при физической нагрузке. При аускультации в легких выслушивались рассеянные сухие свистящие хрипы на фоне жесткого дыхания. В гемограмме: лейкоциты 5,6 тыс. в мкл, СОЭ 18 мм/ч, эозинофилы 4%. Эндоскопически выявлен двусторонний диффузный гнойный эндобронхит, осадок бронхоальвеолярного смыва практически полностью состоял из нейтрофилов. Отмечалось резкое снижение ПСВ, разброс достигал 50%. Среди показателей иммунограммы обращало внимание уменьшение количества Т-лимфоцитов до 45%, Т-хелперов до 21%, повышение В-лимфоцитов до 26%, сниженная фагоцитарная активность нейтрофилов (ФИ-19%, ФЧ-1,5 у.е.). Проведено лечение с дополнительным назначением ронколейкина. Ронколейкин вводили ингаляционно с помощью компрессионного небулайзера в дозе 250 тыс. МЕ одновременно с внутривенным капельным введением препарата в дозе 250 тыс. МЕ трехкратно с интервалом в 72 часа. В процессе лечения мокрота приобрела слизистый характер, кашель уменьшился. При выписке дыхание в легких оставалось жестким, хрипы не выслушивались. Снизилась степень обструктивных нарушений: вырос ОФВ₁ на 42%, ПОС на 48,2%, МОС₂₅₋₇₅ на 15%, однако сохранялся большой разброс суточных колебаний ПСВ (41%). В общем анализе крови наблюдалось снижение СОЭ до 5 мм/ч. В эндоцитогамме смывов с бронхов количество нейтрофилов сохранялось повышенным (до лечения - 92%, к 15 дню терапии - 88%). Число Т-лимфоцитов увеличилось до 62%, Т-хелперов - до 34% на фоне снижения содержания В-лимфоцитов до 7%. Выросла фагоцитарная активность нейтрофилов (ФИ-29%, ФЧ-2,5). Госпитализация 13 дней. Через две недели после выписки из стационара дополнительно 4 раза получил лечение ронколейкином ингаляционно через небулайзер в дозе 250 тыс. МЕ и одновременно с подкожным введением в дозе 250 тыс. МЕ интервалом в 2 недели. К концу лечения купировались ночные симптомы астмы, дневные приступы удушья возникали только при значительной физической нагрузке, потребность в бронхолитиках снизилась до 0-2 раз в сутки. ПСВ увеличилось до 82% от должного; ОФВ₁ достиг значений 93,4%, ПОС - 96,3%, МОС₂₅₋₇₅ - 67%. При фибробронхоскопии описана картина катарального эндобронхита, степень воспаления I, содержание нейтрофилов в лаважной жидкости уменьшилось практически в 2 раза по сравнению с показателем до начала терапии (45,1%). Положительная клинико-функциональная динамика происходила на фоне снижения дозы системных глюкокортикостероидов, и к 4 месяцу наблюдения преднизолон был отменен.

Пример 2.

Больная П., 48 лет, история болезни №2694, поступила 23.11.06 в пульмонологическое отделение с жалобами на ежедневные дневные и ночные симптомы астмы, потребность в бронхолитиках до 10-15 раз в сутки, приступообразный сухой кашель и чихание при вдыхании резких запахов и холодного воздуха, по утрам кашель с отделением скудной слизисто-гнойной мокроты, затрудненное носовое дыхание, слабость, потливость. С 1990 года страдает аллергическим ринитом (сенсibilизация к пыльцевым аллергенам), с 1999 года возникают приступы удушья в летнее время, назначаются ингаляционные глюкокортикостероиды (альдецин 800 мкг/сутки), бронхолитики по потребности. Через 2-3 года начала отмечать учащение приступов удушья и появление кашля с отделением мокроты желто-зеленого цвета на фоне ОРВИ. С 2000 года непрерывно принимала беклозон в дозе 1600 мкг в сутки. В связи с сохранением частых симптомов астмы на фоне проводимой терапии с 2002 года к лечению подключаются системные глюкокортикостероиды (преднизолон в поддерживающей дозе 30 мг в сутки). По данным анамнеза, несмотря на получаемую базисную терапию, у пациентки сохраняются высокая гиперреактивность бронхов, которая подтверждалась 43% разбросом ПСВ и высокой потребностью в бронхолитиках. Ухудшение самочувствия около 3-4 дней после переохлаждения. При объективном осмотре выявлены жесткое дыхание с рассеянными свистящими хрипами, усиливающимися на форсированном выдохе. В общем анализе крови при поступлении - лейкоциты 18,2 тыс. в мкл, СОЭ 12 мм/ч, эозинофилы 14%, палочкоядерные нейтрофилы 4%. В общем анализе мокроты - лейкоциты сплошь, в цитогамме - преобладание нейтрофилов. При эндоскопическом исследовании

диагностирован двусторонний диффузный гнойный эндобронхит, степень воспаления II, содержание нейтрофилов в лаважной жидкости - $32,4 \times 10^4/\text{л}$. При спирографии было обнаружено значительное нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу. По данным иммунологического обследования крови обнаружена депрессия Т-клеточного иммунного ответа и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Была проведена стандартная терапия с подключением ронколейкина. Препарат вводили ингаляционно с помощью компрессионного небулайзера в дозе 250 тыс. МЕ одновременно с внутривенным капельным введением препарата в дозе 250 тыс. МЕ трехкратно с интервалом в 72 часа. После первой процедуры было отмечено повышение температуры до $37,2^\circ\text{C}$, в остальные дни температура была в пределах нормы. Лечение переносила хорошо. В динамике через 14 дней полностью отсутствовали дневные симптомы астмы; сократились число ночных приступов удушья, потребность в бронхолитиках, количество хрипов в легких. ПСВ достигла 63% от должного, однако разброс ПСВ в течение суток оставался значительным - 46%. Показатели спирограммы - увеличение ОФВ_1 с 51,4% до 68,9%, ПОС с 39,4% до 60% и МОС_{25-75} с 27,2% до 48,5%. В общем анализе крови отмечалось нормализация содержания лейкоцитов и эозинофилов. Наблюдалась положительная динамика эндоскопической картины в виде перехода гнойного бронхита в катаральный, однако содержание нейтрофилов в лаважной жидкости сохранялось на прежнем уровне. К этому же времени улучшились показатели иммунограммы: число Т-лимфоцитов увеличилось с 25% до 48%, фагоцитарный индекс вырос с 18 до 44% (норма 52-69%). Длительность стационарного лечения составила 16 дней. Через две недели в амбулаторных условиях больная продолжила лечение ронколейкином ингаляционно через небулайзер в дозе 250 тыс. МЕ с одновременным подкожным введением в наружную поверхность плеча в дозе 250 тыс. МЕ курсом 6 процедур с интервалом в 2 недели. К концу лечения купировались ночные симптомы астмы, улучшилось носовое дыхание, потребность в бронхолитиках снизилась до 0-3 раз в сутки. Наряду с положительной клинической динамикой отмечалась положительная динамика показателей функции внешнего дыхания: ПСВ достигла 84% от должного, разброс ПСВ - 14%, ОФВ_1 - 88,1%, ПОС до 82,7% и МОС_{25-75} до 63,8%. При фибробронхоскопии - катаральный эндобронхит, степень воспаления 0-1, нейтрофилы в лаваже уменьшились до $14,6 \times 10^4/\text{л}$. По данным иммунологического обследования выявлена нормализация показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и Т-клеточного звена иммунитета, снижение ЦИК с 148 у.е. до 15 у.е., уменьшение содержания CD95^+ -клеток с $0,12 \times 10^9/\text{л}$ до $0,06 \times 10^9/\text{л}$. Стойкая клинико-функциональная динамика позволила снизить поддерживающую дозу преднизолона до 10 мг в сутки.

Пример 3 (без ингаляционного введения ронколейкина).

Больная З., 42 года, история болезни 3459/290. Находилась на стационарном лечении в пульмонологическом отделении МУЗ ГБ №4 с 21.03.05 по 4.04.05. Страдает бронхиальной астмой 20 лет, с 1993 года постоянный прием 15 мг преднизолона в сутки. При поступлении предъявляла жалобы на постоянные приступы удушья, потребность в бронхолитиках до 10 раз в сутки, из них 3-4 раза ночью, кашель с трудноотделяемой мокротой желтого цвета, повышение температуры тела до $37,4^\circ\text{C}$, слабость, потливость. Аускультативно в легких выслушивалось жесткое дыхание с большим количеством жужжащих и свистящих хрипов. В общем анализе крови отмечалось повышение лейкоцитов до 15,1 тыс. в мкл с палочкоядерным сдвигом в лейкоформуле до 9%. При фибробронхоскопии бронхов определялся двусторонний диффузный гнойный эндобронхит, степень воспаления II, с большим содержанием бронхиального эпителия и нейтрофилов в смыве с бронхов ($24,5 \times 10^4/\text{л}$). При спирографии зарегистрировано резкое снижение всех показателей. Исследование иммунного статуса выявило депрессию Т-клеточного звена в виде снижения количества Т-хелперов (8,5%), повышения числа CD95^+ -клеток ($0,2,1 \times 10^9/\text{л}$) на фоне увеличения содержания В-лимфоцитов (21%) и уровня ЦИК (201 ед.). К стандартной терапии был подключен ронколейкин внутривенно капельно в дозе 500 тыс. МЕ трехкратно с интервалом в 72 часа. На фоне проводимой терапии наблюдалось

уменьшение выраженности кашля, урежение дневных симптомов астмы с сохранением ночных приступов удушья, нормализация температуры тела, обострение купировалось к 18 дню. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание с единичными хрипами. ПСВ увеличилась с 47% до 64% от должного, однако сохранялся большой суточный разброс (49%). В гемограмме отмечалось снижение лейкоцитов до 9,8 тыс. в мкл, число палочкоядерных нейтрофилов уменьшилось незначительно - 8%. В иммунограмме отмечалось повышение Т-хелперов (до 18,4%), снижение В-лимфоцитов до 16%, уровень ЦИК и содержание CD95⁺-клеток сохранялось повышенным. Бронхоскопическая картина существенно не изменилась, лаважная жидкость характеризовалась повышенным содержанием нейтрофилов (21,5×10⁹/л). Через две недели амбулаторно пациентке проведено 5-кратное с интервалом в 2 недели подкожное введение ронколейкина в дозе 500 тыс. МЕ. Несмотря на проведенную иммунокоррекцию сохранялись ночные симптомы удушья (до 3-4 раз в неделю), свистящие хрипы на форсированном выдохе, высокая вариабельность ПСВ (32%). Эндоскопически значимой динамики не выявлено. Больная продолжала принимать преднизолон в поддерживающей дозе 15 мг в сутки.

Под наблюдением находилось 60 больных стероидозависимой бронхиальной астмой в стадии обострения, поступивших на стационарное лечение в пульмонологическое отделение многопрофильной Городской больницы №4 г.Чебоксары. В исследование включались пациенты в возрасте 38-80 лет со стероидозависимой бронхиальной астмой с их информированного согласия при выявлении нарушений в иммунном статусе. В предложенном нами способе у 30 пациентов стероидозависимой бронхиальной астмой дополнительно к стандартной общепринятой терапии назначался ронколейкин ингаляционно с помощью компрессионного небулайзера в дозе 250 тыс. МЕ с внутривенным капельным введением препарата в дозе 250 тыс. МЕ трехкратно с интервалом в 72 часа, а затем через 2 недели ингаляционно через небулайзер в дозе 250 тыс. МЕ в с подкожным введением в наружную поверхность плеча в дозе 250 тыс. МЕ курсом 4-6 процедур с интервалом в 2 недели. Группу контроля составили 30 больных стероидозависимой бронхиальной астмой, получавших на фоне базисной терапии ингаляционную терапию с 0,9% раствором хлорида натрия одновременно с внутривенным капельным введением - ронколейкина в дозе 500 тыс. МЕ трехкратно с интервалом в 72 часа, а затем через 2 недели 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия ингаляционно через небулайзер в сочетании с подкожным введением ронколейкина в дозе 500 тыс. МЕ, курсом 4-6 процедур с интервалом в 2 недели. Обе группы были однородными по половому, возрастному составу, сопутствующей патологии. На период лечения ронколейкином не допускалось применение других препаратов или каких-либо процедур с иммуностропным эффектом. У всех пациентов проводили динамическое наблюдение основных клинико-лабораторных и функциональных показателей. Показатели иммунного статуса, эндобронхиального воспаления оценивали перед введением ронколейкина, через 2 недели и 4 месяца от начала терапии. Выбранные сроки позволяли оценить исходное состояние иммунореактивности пациентов и провести контроль изменения иммунного статуса и местного воспаления в процессе лечения.

На основании полученных данных (таблица 1) установлено, что оба способа введения ронколейкина на фоне базисной терапии обеспечивают положительную динамику показателей общего иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD95⁺, CD20⁺ - лимфоцитов периферической крови, циркулирующих иммунных комплексов, сывороточных иммуноглобулинов) уже через 14 дней от начала терапии. Достоверных различий в динамике иммунологических показателей сравниваемых групп выявлено не было. В то же время достоверно более выраженное уменьшение активности эндобронхиального воспаления (таблица 2) отмечается при сочетанном введении препарата только к концу 4 месяца. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических пакетов программы "STATISTICA 6.0 FOR". Применялись методы вариационной статистики и непараметрического анализа.

Таким образом, предлагаемый способ существенно повышает эффективность лечения

стероидозависимой бронхиальной астмы: позволяет достичь значительного улучшения бронхоскопической картины в виде снижения выраженности эндобронхита и уменьшения содержания нейтрофилов в лаважной жидкости, сопровождается нормализацией показателей ФВД, ускоряет достижение ремиссии и позволяет сократить поддерживающую дозу системных глюкокортикостероидов.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Таблица 1

Динамика иммунологических показателей у больных стероидозависимой бронхиальной астмой под влиянием различных методов лечения

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Показатели		Основная группа M±SD (n=30)	Группа контроля M±SD (n=30)
Лимфоциты	%	24,6±8,4	22,6±9,9
		35,2±7,8***	32,1±9,8***
		35,3±7,7***	34,4±8,0***
	10 ⁹ /л	1,84±0,72	1,88±0,95
		2,85±1,09***	2,7±1,02**
		2,69±0,85***	2,81±0,93***
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты)	%	50,0±13,0	50,8±14,3
		52,9±11,6	53,6±11,5
		54,9±9,8	55,1±11,0
	10 ⁹ /л	0,91±0,48	0,96±0,61
		1,55±0,79***	1,46±0,64**
		1,49±0,62***	1,56±0,68***
CD4 ⁺ (Т-хелперы)	%	26,2±9,2	26,7±10,4
		28,4±6,9	28,2±10,2
		32,5±7,7*	31,4±8,2
	10 ⁹ /л	0,48±0,27	0,5±0,31
		0,81±0,4***	0,73±0,32**
		0,87±0,34***	0,87±0,41***
CD8 ⁺ (цитотоксич. Т-лимфоциты)	%	22,6±7,9	21,6±8,5
		22,5±9,6	22,9±8,9
		22,9±6,6	23,6±7,2
	10 ⁹ /л	0,42±0,26	0,41±0,28
		0,66±0,43*	0,62±0,38*
		0,63±0,31**	0,67±0,33**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,33±0,85	1,36±0,85
		1,68±1,42	1,57±1,2
		1,52±0,66	1,46±0,61
CD16 ⁺ (натуральные киллеры)	%	15,5±8,0	16,4±8,1
		17,9±6,4*	16,7±7,0
		22,8±5,7**	20,8±6,7*
	10 ⁹ /л	0,29±0,17	0,31±0,22
		0,49±0,24***	0,44±0,24*
		0,61±0,21***	0,58±0,24***
CD95 ⁺ (рецептор апоптоза)	%	5,5±3,9	5,9±4,4
		3,2±2,0**	3,8±3,0*
		2,8±1,5**	3,6±2,6*
	10 ⁹ /л	0,11±0,1	0,1±0,08
		0,08±0,05	0,09±0,05
		0,08±0,07	0,1±0,11
CD20 ⁺ (В-лимфоциты)	%	18,0±6,2	17,4±6,0
		13,8±5,0**	12,4±5,1**
		12,4±5,2***	12,2±5,3**
	10 ⁹ /л	0,31±0,14	0,3±0,16
		0,38±0,21	0,3±0,2
		0,39±0,26	0,41±0,26
IgE, г/л		433,3±250,0	412,8±272,8
		308,7±208,6	317,1±233,8
		181,4±152,96**	185,5±100,1**
IgA, г/л		3,7±2,0	4,0±3,0
		2,5±1,4**	2,4±1,4*
		2,5±1,4**	2,4±1,5*
ЦИК, у.е.		63,6±39,4	61,9±28,9
		48,9±36,7	43,5±34,1
		44,1±27,5*	45,1±20,4*
Фагоцитарный индекс, %		26,7±15,9	27,2±16,3
		32,4±11,0	32,5±11,3
		42,8±10,6***	41,9±12,2***
Фагоцитарное число		3,0±1,1	3,3±1,8
		3,6±1,1	3,5±1,2
		4,1±1,4*	3,8±1,4

Примечание: в числителе – исходные показатели, в 1 знаменателе – через 2 недели, во 2 знаменателе – через 4 месяца; * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 - достоверность различий с исходными показателями

50

Показатели	Основная группа M±SD (n=30)		Контрольная группа M±SD (n=30)		Достоверность различий, p<
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	
	1	2	3	4	
					2-4

клеточность лаважа, $\times 10^6$ /мл	0,85 \pm 0,3	0,35 \pm 0,2*	0,75 \pm 0,21	0,46 \pm 0,2*	0,05
нейтрофилы в смыве, $\times 10^4$ /мл	32,1 \pm 9,7	15,5 \pm 4,8*	29,6 \pm 9,4	18,1 \pm 4,4*	0,05
эозинофилы в смыве, $\times 10^4$ /мл	11,3 \pm 3,5	10,4 \pm 2,8	10,2 \pm 2,4	9,6 \pm 1,9	-
выраженность эндобронхита, I/II	5/25	28/2#	7/23	22/8#	0,05
Примечание: * - $p < 0,001$ - достоверные различия по сравнению с исходными данными, # - $p < 0,001$ - достоверные различия с исходными данными по методу хи-квадрат					

5

Формула изобретения

Способ лечения стероидозависимой бронхиальной астмы, включающий базисную терапию с применением в качестве иммуномодулятора ронколейкина, вводимого одновременно в виде ингаляций в дозе 250 тыс.МЕ, осуществляемых с помощью небулайзера, и инъекций, отличающийся тем, что введение ронколейкина в виде инъекций и ингаляций осуществляют в два этапа, при этом на первом этапе инъекции ронколейкина выполняют внутривенно капельно в дозе 250 тыс. МЕ курсом 3 процедуры с интервалом 72 ч, а на втором этапе инъекции ронколейкина выполняют с интервалом 2 нед подкожно в наружную поверхность плеча в дозе 250 тыс.МЕ курсом 4-6 процедур.

20

25

30

35

40

45

50