



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003124942/14, 04.08.2003

(24) Дата начала действия патента: 04.08.2003

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2005

(45) Опубликовано: 27.07.2005 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2100994 C1, 10.01.1998, описание. RU 2146934 C1, 27.03.2000. RU 2041717 C1, 20.08.1995. RU 2174002 C1, 27.09.2001. БАШКИНА О.А. И ДР. Анализ эффективности иммунорегулирующих препаратов в комплексном лечении рецидивирующего обструктивного бронхита у детей// Вопросы диагностики и лечения внутренних и инфекционных болезней, мат.науч.-пр.конф., Астрахань, 2000, с.101-105.

Адрес для переписки:

414000, г.Астрахань, ул. Бакинская, 121,
 АГМА, инженеру-патентоведу С.А. Голубкиной

(72) Автор(ы):

Башкина О.А. (RU),
 Бойко А.В. (RU),
 Красилова Е.В. (RU),
 Афанасьев С.С. (RU),
 Смирнов М.Н. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):

Башкина Ольга Александровна (RU)

(54) СПОСОБ САНАЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА БАКТЕРИОНОСИТЕЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к иммунологии. Способ включает ингаляционное введение комбинации иммунокорректирующих препаратов, в качестве которых используют рекомбинантный интерлейкин-2 или его комбинации с генно-инженерным $\alpha 2$ -интерфероном и с комплексным иммуноглобулиновым препаратом в возрастных суточных дозировках ежедневно в течение 5-ти дней. Причем до санации иммунокорректирующими препаратами определяют характер носительства по антилизоцимной

активности бактерий - резидентный или транзитный, а после курса санации проводят повторное обследование. При изменении характера носительства с резидентного на транзитное дополнительно санируют носителей антибактериальными препаратами с учетом антибиотикорезистентности носительского штамма. Способ позволяет осуществить эффективную санацию и иммунореабилитацию бактерионосителей за счет восстановления адекватной естественной резистентности и комплекса неспецифических факторов местного и системного иммунитета. 1 з.п. ф-лы, 2 табл.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 257 223** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 38/20, 38/21, 39/395,
9/12, A 61 P 37/04**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003124942/14, 04.08.2003**

(24) Effective date for property rights: **04.08.2003**

(43) Application published: **27.01.2005**

(45) Date of publication: **27.07.2005 Bull. 21**

Mail address:

**414000, g.Astrakhan', ul. Bakinskaja, 121,
AGMA, inzheneru-patentovedu S.A. Golubkinoj**

(72) Inventor(s):

**Bashkina O.A. (RU),
Bojko A.V. (RU),
Krasilova E.V. (RU),
Afnas'ev S.S. (RU),
Smirnov M.N. (RU)**

(73) Proprietor(s):

Bashkina Ol'ga Aleksandrovna (RU)

(54) **METHOD FOR SANITATION OF GERM CARRIER RESPIRATORY WAY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, immunology.

SUBSTANCE: method involves inhalation administration of combination of immunocorrecting agents wherein recombinant interleukin-2 is used or its combination with genetic engineering α 2-interferon and with the complex immunoglobulin preparation in the daily doses for 5 days depending on age of patient. Before sanitation with an immunocorrecting agent the method involves assay of carrying type by anti-lysozyme activity of microorganisms (resident or transitory) and repeated examination after

sanitation course is carried out. Carriers are subjected for additional sanitation with anti-bacterial preparations in change of carrying type from resident to transitory and with taking into account antibiotic-resistance property of the carrier strain. Method allows carrying out the effective sanitation and immune reablement of germ carriers due to recovery of the adequate natural resistance and complex of nonspecific factor of regional and systemic immunity.

EFFECT: improved and effective method for sanitation.

2 cl, 2 tbl, 5 ex

RU 2 2 5 7 2 2 3 C 2

RU 2 2 5 7 2 2 3 C 2

Изобретение относится к области медицины, а именно к иммунологии, и может быть использовано для санации респираторного тракта бактерионосителей.

Известны способы санации бактерионосителей, основанные на наличии причинной связи с бактериальной инфекцией и необходимостью воздействия на патогенные микроорганизмы. Традиционные методы санации бактерионосителей основаны на местном и/или общем применении антисептиков и/или антибиотиков и/или бактериофагов (Вальвачев Н.И., Виленчик Г.Ю., Вовк В.И. Опыт санации носителей патогенных стафилококков среди медицинского персонала специфическим бактериофагом // Бактерионосительство и хронические формы инфекционных болезней: Тез. Всесоюз.науч.конф.М., 1975. Ч. 1.с.54-55; Терновская Л.Н. Персистенция золотистых стафилококков в клетках слизистой оболочки передних отделов носа - материальная основа длительного носительства // Стафилококковые инфекции. С-Петербург, 1991. С.21-26; Am J Med 94: 371, 1993; Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство. Екатеринбург, 1996, С.112).

Недостатками известных способов санации бактерионосителей являются:

- Низкая эффективность (как правило, не более 50% санированных) в связи с узким спектром действия используемых препаратов и недостаточной способностью лекарственных препаратов проникать внутрь клетки при внутриклеточной персистенцией патогена.
- Высокая вероятность, даже при использовании бактерицидных антибиотиков широкого спектра действия, в том числе для местного применения (мупицин, бактробан), как повторного возникновения колонизации и бактерионосительства (в 40% случаев), так и развития резистентных штаммов.
- При использовании антибактериальных препаратов широкого спектра действия одновременно с элиминацией патогена подавление аутофлоры макроорганизма и развитие дисбактериоза.
- Усиление иммунологического дисбаланса у бактерионосителей в связи с иммуносупрессивным эффектом известных антибактериальных и антисептических препаратов, что приводит к снижению естественной резистентности организма и развитию поликомпонентного бактерионосительства (не только кокковой, но и грамотрицательной флоры, хламидий, микоплазм и др.).

Наиболее близким к заявляемому способу аналогом-прототипом может служить способ санации стафилококконосителей с помощью ингаляций масляных растворов витаминов А и Е (Парфенов О.Г., Гриценко В.А. Опыт санации стафилококковых бактерионосителей на базе санатория профилактория УБР ПО "Оренбургнефть". // Персистенция бактерий. Куйбышев, 1990. - С.121-124).

Недостатками известного прототипа являются:

- Низкая эффективность (64,7-69,2% случаев).
- Отсутствие адекватного комплексного подхода, учитывающего чувствительность микроорганизмов к антибиотикам и наличие дефектности в иммунной защите, что не корректируется указанным патогенетическим методом лечения.
- Отсутствие воздействия на внутриклеточные формы патогенов.
- Возможность развития толерантных форм возбудителей на фоне мембраностабилизирующего эффекта витаминов А и Е, что приводит не только к пролонгированной, но и повторной колонизации.
- Отсутствие объективного критерия этиологической излеченности заболевания, что затрудняет выбор тактики ведения больного.

Заявляемый способ санации респираторного тракта бактерионосителей является новым и в литературе не описан.

Целью предлагаемого изобретения является повышение эффективности санации и иммунореабилитации бактерионосителей, что достигается объективизацией диагностики и использованием комплекса адекватных этиотропных препаратов, обладающих синергидным этиопатогенетическим действием.

Поставленная цель достигается тем, что первоначально выявляют носителей бактерий, определяют характер носительства по их антилизоцимной активности (резидентный или транзиторный), затем для последующей санации используют препараты, не влияющие на биологические свойства аутофлоры, а стимулирующие защитные силы организма; для санации носителей используют комбинированное ингаляционное введение рекомбинантного интерлейкина-2 или генно-инженерного $\alpha 2$ интерферона и комплексного иммуноглобулинового препарата в возрастных суточных дозировках ежедневно в течение 5-ти дней одним курсом; после курса санации проводят дополнительное бактериологическое обследование, и при изменении характера носительства с резидентного на транзиторное дополнительно санируют носителей антибактериальными препаратами с учетом антибиотикорезистентности носительского штамма.

Санация организма от бактерионосительства остается одной из труднейших проблем современной медицины. Традиционные методы санации бактерионосителей с помощью антибактериальных препаратов малоэффективны. В то же время бактерионосительство как способ резервации возбудителя в организме хозяина является ключевым патогенетическим звеном в формировании хронического течения заболеваний, а также опасно в эпидемическом плане как способ распространения инфекций. В связи с этим профилактика бактерионосительства рассматривается как эффективное мероприятие по снижению уровня заболеваемости органов дыхания.

В то же время известно, что при бактерионосительстве имеет место перестройка механизмов защиты макроорганизма с формированием его иммунокомпроментированного статуса (иммунологический дисбаланс, иммунологическая толерантность, иммунодефицит местного иммунитета), т.е. создаются условия для выживания (персистенции) возбудителя, а следовательно, дальнейшего развития бактерионосительства. Кроме того, при возникновении дефектности местных факторов защиты может возникнуть поликомпонентное бактерионосительство (не только кокковая, но и грамотрицательная флора, хламидии, микоплазмы). Таким образом, необходимы принципиально иные пути санации и профилактики носительства, основанные как на стимуляции иммунитета и естественной колонизационной резистентности слизистых оболочек макроорганизма, так и посредством снижения персистентных свойств патогенов.

Среди известных иммунокорректирующих препаратов наиболее эффективными в этом плане представляются цитокины и их синтетические аналоги (интерлейкины, интерфероны, иммуноглобулины и др.), обладающие не только прямым и опосредованным воздействием на иммунитет, но и универсальной противоиной активностью. Цитокины или эндогенные стимуляторы являются основными медиаторами защитных реакций организма (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А., 1992). Регуляция иммунных реакций осуществляется на всех этапах, начиная от размножения и дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток до представления антигена и дифференцировки макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в активные формы. Практически все клетки, отвечая на специфическую цитокиновую стимуляцию и включаясь в процесс, сами вырабатывают один и более цитокинов, продолжая реакции иммунного ответа (Ярилин А.А., 1997, Кашкин К.П., 1998).

В условиях вторичного иммунодефицита (хронизация инфекционного процесса, развитие бактерионосительства) в качестве потенциального средства коррекции иммунной недостаточности, как нам кажется, может выступить интерлейкин-2 (ИЛ-2). Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях. ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных, эпидермальных клеток Лангерганса. Расширение спектрализирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, а также вирусной, бактериальной и грибковой инфекции. Кроме того, важна способность ИЛ-2 в качестве регуляторного цитокина восстанавливать нарушенные

взаимоотношения между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток, в частности между ТН1 и ТН2 лимфоцитами (Del Prete G., MaggE., 1992, Mossman T., 1991), что в итоге регулирует баланс противо- и провоспалительных цитокинов. Результатом может быть оптимизация всей системы иммунореактивности, отвечающей на инфекционный патоген и
5 ограничение таких нежелательных проявлений персистирующего инфекционного процесса, как гипер- и аутосенсibilизация.

До настоящего времени в клинической практике ИЛ-2 использовался только в виде внутривенных или подкожных инъекций. В предлагаемом нами способе санации респираторного тракта бактерионосителей ИЛ-2 впервые апробирован в виде
10 ингаляционного пути введения, а также в виде сочетания с другими иммунокорректирующими препаратами (генно-инженерный $\alpha 2$ интерферон, комплексный иммуноглобулиновый препарат). Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) содержит иммуноглобулины классов G, M, A, полученные из плазмы крови человека, протестированной на отсутствие антител к ВИЧ и вируса гепатитов В и С, и имеет по
15 сравнению с препаратами нормальных иммуноглобулинов человека повышенные (до 15-25%) концентрации IgM и IgA. Человеческий рекомбинантный альфа-два-интерферон синтезирован штаммом *Pseudomonas putida* или *E.coli* со встроенным геном человеческого лейкоцитарного альфа-два-интерферона, обладает способностью ингибировать
20 внутриклеточные стадии развития бактерий, вирусов, хламидий и является медиатором любого иммунного процесса. Выраженный антимикробный эффект сочетанного действия комбинаций препаратов (интерлейкина-2, КИПа, рекомбинантного альфа-два-интерферона) достигается как непосредственным воздействием на микроорганизм (в том числе
внутриклеточно), так и активацией иммунного ответа макроорганизма.

Техническим результатом заявляемого изобретения является эрадикация
25 верифицированного возбудителя, повышение эффективности санации бактерионосителей за счет уточнения характера бактерионосительства (резидентного или транзитного), назначения комплекса препаратов, обладающих синергидным иммунокорректирующим и противоинфекционным действием (рекомбинантного интерлейкина-2, генно-инженерного альфа-два интерферона, комплексного иммуноглобулинового препарата), и комплексной
30 клинико-иммунологической оценки эффективности проведенной терапии.

Предлагаемый способ санации респираторного тракта бактерионосителей успешно апробирован нами в терапии 101-го часто болеющего респираторными заболеваниями ребенка, находящегося на лечении в отделении иммунореабилитации ОДКБ г.Астрахани, в
возрасте от 2-х до 15 лет, с согласия этического комитета Областной детской
35 клинической больницы.

Все наблюдаемые дети относились к категории так называемых "часто болеющих детей" вне явного обострения.

Кроме общепринятых клинико-лабораторных диагностических методов мы использовали дополнительную схему обследования, включающую определение в мазке с задней стенки
40 глотки родоспецифического липополисахаридного антигена хламидий, антигенов *Mycoplasma pneumoniae*, бактериологическое исследование, исследование резидентных свойств стафилококка по антилизоцимной активности, изучение уровня лизоцима в секрете ротовой полости и сыворотки крови, секреторного IgA, исследование показателей
клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза.

Выбор иммунологических методов диагностики был обусловлен описанной другими авторами их достаточной информативностью, доступностью для большого числа лабораторий лечебно-профилактических учреждений, сравнительно низкой
45 себестоимостью обследования, что в совокупности должно способствовать широкому практическому использованию результатов нашей работы.

50 Схемы применения.

В зависимости от комбинации рекомбинантного интерлейкина -2 с другими препаратами выделены 3 группы:

- 1) дети, получавшие ингаляционно через небулайзер рекомбинантный интерлейкин -2

(ронколейкин, производства ООО "БИОТЕХ", Г.С.Петербург) в дозе до 7 лет 125 тыс., старше 7 лет 250 тыс на 1 ингаляцию, ежедневно, 1 раз в день, в течение 5 дней;

2) дети, получавшие в виде ингаляций смесь, содержащую ронколейкин (125 или 250 тыс. ЕД в зависимости от возраста) и генно-инженерный $\alpha 2$ интерферон (реаферон, производства ООО "Вектор", г.Новосибирск,) 100-150 тыс. МЕ на ингаляцию, ежедневно, 1 раз в день, в течение 5 дней;

3) дети, получавшие в виде ингаляций смесь, содержащую ронколейкин (125 тыс. или 250 тыс. ЕД в зависимости от возраста) и комплексный иммуноглобулиновый препарат для энтерального применения (КИП) производства МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского в дозе 25 мг до 7 лет и 50 мг старше 7 лет, ежедневно, 1 раз в день, в течение 5 дней.

При оценке клинической эффективности учитывались элиминация бактериальных и/или внутриклеточных патогенов со слизистых дыхательных путей, кратность повторных респираторных заболеваний в анамнезе, их продолжительность, степень тяжести, потребность в антибактериальной терапии для купирования рецидивов, нормализация лабораторных показателей.

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, наибольшая эффективность санации бактерионосителей отмечалась при комплексном использовании ингаляций ронколейкина и комплексного иммуноглобулинового препарата (100% санированных).

Одним из лабораторных критериев эффективности лечения служила динамика некоторых показателей системного и местного иммунитета. Оказалось (таблица 2), что через 3 месяца после проведенного курса санации почти в 3 раза уменьшилось число детей, имеющих признаки Т-клеточного дефицита при нормализации соотношения основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов у каждого второго ребенка, улучшении показателей фагоцитарной активности у 43% больных. Особо обратила на себя внимание динамика некоторых показателей местной неспецифической резистентности: если до лечения количество лизоцима и IgA в секрете ротовой полости было сниженным у большинства больных (в 100 и 90% случаев соответственно), то после проведенной терапии только у каждого десятого ребенка сохранялась гипоиммуноглобулинемия А, а уровень лизоцима практически нормализовался у всех больных.

Ниже приводятся результаты апробации предлагаемого способа санации респираторного тракта бактерионосителей.

Пример 1. Саша Ш. 3 года (07.01.99 г.р.)

Дата поступления: 20.04.02.

Дата выписки: 05.05.02.

35 Диагноз: Рецидивирующий ринофарингит, вне обострения. Поступил с жалобами на частые ОРВИ (в течение последнего года 8 раз), характеризующиеся затяжным течением (выздоровление наступает через 10-12 дней), сопровождающиеся насморком, заложенностью носа, кашлем.

Из анамнеза: 5 месяцев назад (с 21.11.01 по 8.12.01) находился на лечении в данном отделении отделения иммунореабилитации ОДКБ г.Астрахани. При обследовании было обнаружено транзитное носительство золотистого стафилококка. Получил курс лечения, направленный на иммунокоррекцию и элиминацию носительства: ингаляции реаферон + КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат), курсом 5 дней, физиолечение (УВЧ/ЭВТ на область надпочечников №7), общий массаж, витаминотерапия. Через 2 недели, взяв повторный анализ на носительство стафилококка, обнаружено то же носительство (золотистый стафилококк с транзитными свойствами), что и в первом случае. Рекомендовано обратиться на повторный курс иммуностимуляции через 3-4 месяца.

При поступлении: на момент осмотра состояние ребенка средней тяжести. Активный. 50 Аппетит снижен. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Зев не гиперемирован. Носовое дыхание затруднено, выделений нет. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧДД 22 в 1 минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС 102 в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 1 см выступает из-под реберной дуги, край

эластичный, гладкий. Стул оформлен, без патологических примесей. Мочеиспускание не нарушено.

При обследовании:

Общий анализ крови: Эр. - $3,92 \times 10^9$ /л, Нв 130 г/л, Ле $5,2 \times 10^9$ /л, э-5, п-3, с -32, л-54, м-6, СОЭ - 3 мм/час.

Б/х анализ крови: СРБ - отриц., тимоловая- 1,0 ед, сиаловая к-та-3,84 мМ/л, общий белок - 72,5г/л, АЛТ - 0,11мккат/л, АСТ - 0,05 мккат/л, билирубин (непрямой) - 4,44 мкмоль/л, сулемовая проба - 2,1 мл, глюкоза - 4,1 мкмоль/л.

Иммунограмма: выявлен дефект фагоцитоза в виде снижения КАФ (количества активных фагоцитов) до 1,3495, гипериммуноглобулинемия G.

Общий анализ мочи и копроскопия: без патологии.

УЗИ органов брюшной полости: печень незначительно увеличена, нормальной эхогенности. Другие органы без патологии.

Мазок на носительство стафилококка: обнаружено носительство золотистого стафилококка резидентной формы (*Staphylococcus aureus* (резидентный)).

Реакция Манту с 2 ТЕ - отрицательная.

Получал иммунокорректирующее лечение: ингаляции Ронколейкин (125 тысМЕ)+ КИП (30 мг) ежедневно в течение 5 дней, общеукрепляющий массаж, курс поливитаминов. На фоне лечения у ребенка появились выделения из носа, сухой кашель (после второй ингаляции), которые купировались к концу лечения без симптоматических средств. После курса ингаляций у ребенка отмечалось улучшение общего состояния, повысился аппетит. При контрольном исследовании мазка с носоглотки через 2 недели и через 3 месяца после проведенного лечения на стафилококк - результат отрицательный. В иммунограмме признаков фагоцитарного иммунодефицита нет, соотношение иммуноглобулинов по возрасту.

Пример 2. Яна С. 2 года (14.06.01 г.р.) Дата поступления: 13.01.03 Дата выписки: 28.01.03. Диагноз: Рецидивирующий обструктивный бронхит, период нестойкой ремиссии.

Поступает на иммунокорректирующее лечение по поводу частых бронхитов, протекающих с СБО.

Из анамнеза: Впервые находилась на лечении в отделении иммунореабилитации в период с 20.02.02 по 05.03.02. При обследовании было обнаружено резидентное (внутриклеточное) носительство золотистого стафилококка. Получала лечение: курс ингаляций реаферона (150 тыс. МБ) с КИПом (30 мг) 5 дней, общий массаж, поливитамины, амоксициллин внутрь. Через 3 месяца после курса иммунореабилитации стойкой положительной динамики не отмечалось, при повторном исследовании выявлен тот же вид носительства. Был рекомендован второй курс лечения. Во время второго курса лечения (с 10.09.02. по 24.09.02) получала: ингаляции Ронколейкина по 125 тыс. МБ в течение 5 дней, макропен внутрь, массаж, физиолечение (ЭВТ/УВЧ на область проекции надпочечников №6), поливитамины. Отмечалась умеренная положительная клиническая динамика. Стала активнее, болеет реже, однако сохранялись бронхиты, ОРВИ с затяжным течением и СБО. В контрольных мазках носительство золотистого стафилококка приобрело транзиторный (т.е. внеклеточный) характер. Рекомендован комбинированный курс иммуностимуляторов (ИРС - 19 и Ликопид) и на повторный курс обследования и лечения через 4 месяца.

При поступлении сохраняются жалобы на частые ОРВИ (5 раз за последние 4 месяца), носящие затяжной характер, бронхиты с СБО.

Объективно: состояние средней тяжести. Самочувствие на момент осмотра не страдает. Кожные покровы чистые, бледные. Зев не гиперемирован. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание носом свободное. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД 24 в 1 минуту.

Тоны сердца ритмичные, громкие. ЧСС 106 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез не изменены.

При обследовании:

Общий анализ крови: Эр. - $3,73 \times 10^9$ /л, Нв - 119 г/л, Ле - $8,7 \times 10^9$ /л, э-7, п-2, с-29, л-54,

м-8, СОЭ-5 мм/час.

Б/х анализ крови: СРБ - отр., общий белок - 76,0 г/л, тимоловая-1,0 ед, билирубин непр. - 4,44 мкмоль/л, АЛТ - 0,13 мккат/л, АСТ - 0,07 мккат/л, глюкоза - 4,1 мкмоль/л.

Иммунограмма: комбинированный дефицит Т-звена (1 степени) и В-звена (1 степени),
5 дефект фагоцитоза (снижение количества активных фагоцитов), гипериммуноглобулинемия G.

Общий анализ мочи и копроскопия: без патологии.

Рентгенография органов грудной клетки: небольшое усиление легочного рисунка за счет периваскулярных и перибронхиальных изменений, неструктурность корней легких, легочная
10 ткань без очаговых и инфильтративных изменений.

УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

Мазок из носоглотки на носительство стафилококка: обнаружено носительство транзиторной формы золотистого стафилококка.

Получала лечение: ингаляции Ронколейкина (125 тыс. МЕ) и КИПа (50 мг) ежедневно в
15 течение 5 дней, общеукрепляющий массаж. После второй ингаляции появился частый сухой кашель, купировавшийся самостоятельно на следующий день после окончания ингаляций. При контрольном исследовании мазка из носоглотки через 2 недели и 3 месяца после лечения носительства стафилококка не обнаружено. Клинически динамика
20 положительная: болела ОРЗ в течение 3-х месяцев однократно, катаральные явления купировались за 2-3 дня, признаков бронхиальной обструкции не отмечалось.

Пример 3. Роман Р., 6 лет (25.01.97 г.р.). Дата поступления: 27.01.03. Дата выписки: 10.02.03. Диагноз: Рецидивирующий фарингит, вне обострения. Респираторный хламидиоз. Хронический тонзиллит, субкомпенсированный. Поступает с жалобами на частые ОРЗ,
кашель.

Из анамнеза: Болеет с 2-летнего возраста, с момента поступления в детский сад. Обострения ежемесячно, практически всегда получает антибактериальную терапию. В
25 октябре 2002 года в отделении иммунореабилитации было обнаружено резидентное носительство эпидермального стафилококка и хламидиоз дыхательных путей. Получил курс ингаляций реаферона с КИПом, макропен внутрь. Элиминации
30 стафилококконосительства не отмечалось, однако при повторном исследовании мазка из носоглотки (РПИФ) хламидии не выявлены. При наблюдении в дальнейшем сохранялись жалобы на частые ОРВИ (за последние 4 месяца 5 раз), имеющие склонность к затяжному течению, постоянная заложенность носа.

Объективно: состояние средней тяжести. Appetit снижен. Активный. Кожные покровы
35 чистые, обычной окраски. Зев не гиперемирован. Носовое дыхание затруднено, выделений нет. Миндалины рыхлые, гипертрофированы. В легких дыхание жестковатое, хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные, громкие. ЧСС 92 в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Стул без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

При обследовании:

Общий анализ крови: Эр. $3,9 \times 10^9$ /л, Нв 128 г/л, Ле $6,1 \times 10^9$ /л, 6-1, э-8, п-2, с-41, л-39,
м-9, СОЭ-5 мм/час.

Б/х анализ крови: СРБ - отр., общ. белок - 64,5 г/л, сиаловая к-та 3,63 мМ/л, тимоловая проба - 2,0 ед, АЛТ - 0,063 мккат/л, АСТ - 0,1 мккат/л, глюкоза-3,9 мкмоль/л.

Общий анализ мочи и копроскопия: без патологии.

УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

Иммунограмма: снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, дефект фагоцитоза (снижение количества активных фагоцитов 0,384),
45 гипериммуноглобулинемия G.

Мазок из носоглотки на носительство стафилококка: обнаружено носительство резидентного штамма эпидермального стафилококка.

Мазок из носоглотки (РПИФ) - отрицательный.

Получал лечение: курс ингаляций Ронколейкина по 250 тыс МЕ с КИПом (50 мг) №5,

общеукрепляющий массаж, поливитамины, ультразвук на область проекции миндалин №6.

Побочных эффектов во время лечения не отмечалось. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось: нормализовался аппетит, дыхание через нос стало свободным. В контрольных мазках зафиксировано изменение характера носительства стафилококка (с резидентного на транзиторный), чувствительного к амоксициллину. Рекомендован дополнительный курс амоксициллина по 0,25 3 раза в день в течение 5 дней. При наблюдении в динамике болеет существенно реже (1 раз в квартал), лечение без использования антибактериальных препаратов. Иммунограмма (через 3 месяца после лечения) нормализация показателей Т-клеточного иммунитета, повышение КАФ (1,54).

10 Повторные мазки через 3 месяца отрицательные.

Пример 4. Каярджан С., 4 года (17.03.98 г. рождения).

Дата поступления: 20.01.03. Дата выписки: 02.02.02.

Диагноз: Рецидивирующий бронхит, вне обострения. Аденоидит II степени.

Поступает на повторный курс иммуностимуляции.

15 Из анамнеза: Ребенок из группы часто болеющих детей. При обследовании было обнаружено носительство транзиторного штамма эпидермального стафилококка. Первый курс лечения получил в период с 23.09.02 по 02.10.02. (оспен внутрь, ингаляции реаферона с КИПом №5, ЭВТ на область проекции надпочечников №6, массаж, витаминотерапия). Элиминации носительства не отмечалось. В последующие месяцы сохранялась склонность к частым ОРЗ, бронхитам (иногда с СБО).

20 Объективно при поступлении состояние удовлетворительное. Активный. Аппетит снижен. Кожные покровы смуглые, чистые. Зев не гиперемирован. Дыхание носом затруднено. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 в 1 мин. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС 98 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

25 При обследовании:

Общий анализ крови: Эр. - $3,7 \times 10^9$ /л. Нв – 122 г/л, Ле - $7,9 \times 10^9$ /л, э-9, п-2, с-34, л-51, м-4, СОЭ – 5 мм/час.

30 Б/х анализ крови: СРБ - отриц., общий белок - 68,2 г/л, сиаловая к-та - 4,15 мМ/л, тимоловая - 1,0 ед, АЛТ - 0,016 мккат/л, АСТ - 0,062 мккат/л.

Общий анализ мочи и копроскопия: без патологии.

Иммунограмма: снижено КАФ (количество активных фагоцитов), гипериммуноглобулинемия М.

35 Мазок из носоглотки на носительство стафилококка: носительство резидентного штамма эпидермального стафилококка.

УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

В отделении проведено лечение: ингаляции ронколейкина с КИПом ежедневно, в течение 5 дней, общеукрепляющий массаж. Побочных эффектов при лечении не наблюдалось. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось: дыхание носом стало свободным, нормализовался аппетит. В контрольном мазке носительство стафилококка не отмечалось.

Пример 5. Максим Ч., 6 лет (04.11.97 г.р.).

Дата поступления 03.02.03. Дата выписки: 17.02.03.

Диагноз: Рецидивирующий ринофарингит, подострый период. Аденоидит 2 степени.

45 Поступил с жалобами на частые ОРВИ (более 8 раз в год), затрудненное дыхание через нос, отсутствие аппетита, вялость, слабость, сухой кашель.

Из анамнеза: ребенок от 1 беременности, 1 срочных родов. В течение последних двух лет после поступления в детский сад отмечаются частые ОРВИ (более 8 раз в год), имеющие затяжной характер (выздоровление наступает через 2 - 2,5 недели).

50 При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, тургор тканей сохранен. Пальпируются шейная группа лимфоузлов, 1-2 размера, подвижных, не спаянных между собой и с окружающими тканями, безболезненных при пальпации. Дыхание носом затруднено, отделяемого нет. В легких дыхание

везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, громкие. ЧСС 88 в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Физиологические отправления в норме.

При обследовании: общеклинические и биохимические исследования крови и мочи без патологических отклонений.

УЗИ органов брюшной полости: патологии не обнаружено.

Реакция Манту с 2 ТЕ: отрицательная.

Иммунограмма: выявлен дефект фагоцитоза в виде снижения активности фагоцитов (1,0886), гипериммуноглобулинемия G.

Мазок из носоглотки на носительство стафилококка: носительство резидентного (внутриклеточного) штамма золотистого стафилококка.

Получал лечение: ингаляции ронколейкина 125 тыс. МЕ с КИПом (30 мг) №5, общеукрепляющий массаж, курс поливитаминных препаратов. Из побочных эффектов отмечалось усиление кашля (купировался на 2 день после окончания лечения). Уже на фоне лечения состояние ребенка стало улучшаться: появилась активность, нормализовался аппетит, дыхание носом стало свободным. Повторные исследования на стафилококк дали отрицательный результат. После выписки в течение 6 месяцев ОРВИ отмечалась 1 раз, протекала на фоне субфебрилитета, выздоровление наступило на 5 день.

Таким образом, использование предложенного способа санации бактерионосителей индуцирует элиминацию вне- и внутриклеточных патогенов из дыхательных путей, способствует значительному уменьшению рецидивов респираторных заболеваний, уменьшению степени тяжести и продолжительности обострения, оказывает иммунокорректирующий эффект, что в целом улучшает состояние здоровья детей и создает неблагоприятные условия для персистенции инфекций.

Основными преимуществами предложенного способа санации респираторного тракта бактерионосителей является высокая степень санации, индуцированная стимуляцией иммунитета и естественной резистентности организма, сочетания прямого и опосредованного воздействия на иммунитет цитокинсодержащих препаратов (интерфероны, интерлейкины, иммуноглобулины) с их универсальной противомикробной активностью, а также удобный способ доставки иммунокорректирующих препаратов.

Высокая степень санации респираторного тракта бактерионосителей достигается:

1. Введением рекомбинантного интерлейкина -2, не применявшегося ранее в клинической практике ингаляционным способом, в сочетании с другими иммунобиологическими препаратами (генно-инженерным $\alpha 2$ интерфероном, комплексным иммуноглобулиновым препаратом), позволяющим осуществить коррекцию местных факторов защиты.

2. Стимуляцией системного иммунитета организма, что позволяет перевести резидентное носительство стафилококков, хламидий, микоплазм и других внутриклеточно персистирующих патогенов в транзитное и далее обеспечить элиминацию возбудителей со слизистых респираторного тракта.

3. Прямым противомикробным действием рекомбинантного интерлейкина 2 (Ронколейкина), способного воздействовать не только на внеклеточные, но и внутриклеточные формы патогенов.

4. Прямым и опосредованным иммунокорректирующим действием рекомбинантного интерлейкина (Ронколейкина), стимулирующего как пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, так и неспецифических факторов резистентности (лизоцим и т.п.), индукцию завершено фагоцитоза.

5. Заместительным действием комплексного иммуноглобулинового препарата (КИПа), позволяющего восполнить дефицит местных факторов защиты (в частности, IgM антител), играющих важную роль в формировании противомикробного иммунитета.

6. Наличием синергидного эффекта при одновременном использовании

рекомбинантного интерлейкина 2 (Ронколейкина) и комплексного иммуноглобулинового препарата (КИПа).

7. Отсутствием нежелательных побочных явлений в виде подавления аутофлоры и развития дисбактериоза.

8. Отсутствием потенциальной возможности для повторной колонизации и бактерионосительства за счет восстановления адекватной естественной резистентности и неспецифических факторов защиты как местного, так и системного иммунитета. Таким образом, положительный эффект предлагаемого способа санации бактерионосителей состоит в повышении эффективности лечения и иммунореабилитации, что достигается объективизацией диагностики и использованием комплекса адекватных этиотропных препаратов, обладающих синергидным этиопатогенетическим действием.

Таблица 1. Клиническая эффективность ингаляционного введения Ронколейкин - содержащих препаратов у часто болеющих детей (N=101)

Способ введения Ронколейкина	Клинические эффекты				
	Снижение частоты РЗ	Снижение продолжительности РЗ	Снижение степени тяжести РЗ	Элиминация бактерий	Элиминация хламидий/микоплазм
	Абс.ч./%	Абс.ч./%	Абс.ч./%	Абс.ч./%	Абс.ч./%
Ингаляции N = 44	21 (33)* 63,6 %	17 (33)* 51,5 %	18 (33)* 54,5 %	4 (10)** 40%	3 (6)** 50%
Ингаляции +реаферон N=16	10 (12)* 83,3 %	6 (12)* 50,0 %	9 (12)* 75 %	8 (11)** 72,7%	2 (3)** 66,6%
Ингаляции +КИП N=41	27 (35)* 77,1 %	23 (35)* 65,7 %	34 (35)* 97,1 %	8 (8)** 100%	9 (9)** 100%

Примечание: (-)* - из числа наблюдавшихся в катамнезе

(-)** - из числа бактерионосителей

Таблица 2. Динамика показателей иммунитета у часто болеющих детей после проведенного курса ингаляций Ронколейкина +КИП		
Показатели иммунитета	% детей с нарушением показателей	
	До лечения	После лечения (через 3 мес.)
Зрелые Т-лимфоциты	Снижение СД 3+ у 48% больных	Снижение СД 3+ у 15% больных
Основные регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов	Снижение СД 4+ у 54% больных	Снижение СД 4+ у 20% больных
Макрофагальное звено	Снижение количества активных фагоцитов у 63% больных	Снижение количества активных фагоцитов у 20% больных
Имуноглобулины	В слюне снижение IgA у 90% больных; в сыворотке крови снижение IgA у 35% больных, снижение IgG у 20% больных, повышение IgE у 40% больных	В слюне снижение IgA у 15% больных; в сыворотке крови снижение IgA у 10% больных, повышение IgE у 30% больных

В-лимфоциты	Снижение СД 19+ у 15% больных	Не снижены
Лизоцим слюны	Снижен у всех больных на 15-30% от возрастной нормы	Повышение лизоцима на 15-20% у всех больных

Формула изобретения

- 5 1. Способ санации респираторного тракта бактерионосителей путем ингаляционного введения комбинации иммунокорректирующих препаратов, отличающийся тем, что используют рекомбинантный интерлейкин-2 или его комбинации с генно-инженерным α 2-интерфероном и с комплексным иммуноглобулиновым препаратом в возрастных суточных дозировках ежедневно в течение 5 дней.
- 10 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что до санации иммунокорректирующими препаратами определяют характер носительства по антилизоцимной активности бактерий - резидентный или транзитный, а после курса санации проводят повторное обследование, и при изменении характера носительства с резидентного на транзитное дополнительно санируют носителей антибактериальными препаратами с учетом
- 15 антибиотикорезистентности носительского штамма.

20

25

30

35

40

45

50