



(51) МПК

A61K 38/20 (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)*A61N 2/04* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006104833/14, 16.02.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.02.2006

(45) Опубликовано: 10.09.2007 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2205659 C1, 10.06.2003. CA 2549534,
22.05.1997. БОГОЛЮБОВ В.М. Курортология и
физиотерапия. - М.: Медицина, 1985, т.2, с.77-
81. ALEKSEEV A.A. et al. «Infection in bum
patients: the problems of pathogenesis,
prevention and treatment», *Khirurgiia*, 1999,
№6, p.4-9.

Адрес для переписки:

690105, Приморский край, г.Владивосток,
Русская, 73г, ГУ ДНЦ физиологии и патологии
дыхания СО РАМН

(72) Автор(ы):

Калинина Елена Петровна (RU),
Журавлевская Наталья Сергеевна (RU),
Романченко Елена Анатольевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук (RU)

RU
2 305 555
C1

(54) СПОСОБ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ПНЕВМОНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к
пульмонологии, и может быть использовано для
иммунокоррекции при пневмонии. Для этого
дополнительно к этиотропной терапии назначают 5
ингаляций через день ронколейкина в дозе 0,25
млн. МБ, разведенного в 3 мл физиологического
раствора через компрессионный небулайзер.
После третьей ингаляции ронколейкина начинают
индуктотермию на область корней легких в течение

15-20 минут ежедневно курсом 7 процедур.
Изобретение позволяет обеспечить нормализацию
уровней не только системных, но и локальных
противовоспалительных цитокинов, обеспечивает
достаточный санационный эффект бронхов, что
способствует сокращению курса
антибактериальной терапии, снижению риска
развития осложнений у больных внебольничной
пневмонией. 1 табл.

RU
2 305 555
C1

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 305 555** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.

A61K 38/20 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61N 2/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006104833/14, 16.02.2006**

(24) Effective date for property rights: **16.02.2006**

(45) Date of publication: **10.09.2007 Bull. 25**

Mail address:

**690105, Primorskij kraj, g.Vladivostok,
Russkaja, 73g, GU DNTs fiziologii i patologii
dykhanija SO RAMN**

(72) Inventor(s):

**Kalinina Elena Petrovna (RU),
Zhuravlevskaja Natal'ja Sergeevna (RU),
Romanchenko Elena Anatol'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**GU Dal'nevostochnyj nauchnyj tsentr
fiziologii i patologii dykhanija Sibirskogo
otdelenija Rossijskoj akademii meditsinskikh
nauk (RU)**

(54) **METHOD FOR IMMUNE CORRECTION IN PNEUMONIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, in particular pulmonology.

SUBSTANCE: claimed method includes administration of 5 roncoleukine inhalation on alternate day in dose of 0.25 mlnIU, diluted in 3 ml of physiologic solution through compression nebuliser. After the third roncoleukine

inhalation inductometry on lung roots is carried out for 15-70 min every day, 7 procedures in total.

EFFECT: normal levels of systemic and local anti-inflammatory cytokines; decreased course of antibacterial therapy.

1 tbl, 1 ex

RU 2 305 555 C1

RU 2 305 555 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, и может быть использовано для коррекции нарушений в иммунном статусе у больных внебольничной пневмонией (ВП).

5 Пневмония (П) по-прежнему остается одним из наиболее широко распространенных инфекционных заболеваний человека с серьезным прогнозом [2]. Основными причинами осложненного течения, по-мнению ряда авторов, во-первых, являются поздняя госпитализация больных, недооценка степени тяжести, что влечет за собой несвоевременное и неадекватное лечение и, во-вторых, нарушения функционирования иммунной системы, что увеличивает риск развития осложнений и усугубляет тяжесть
10 течения заболевания [5]. Подобная практика приводит к резкому увеличению числа больных с затяжным течением болезни и значительному числу легочных осложнений [7]. Адекватная и своевременная коррекция иммунных нарушений приобретает в этой ситуации первостепенное значение.

15 Задача изобретения: коррекция иммунного статуса больных внебольничной пневмонией с целью снижения длительности, тяжести течения и профилактики осложнений заболевания.

В качестве аналога использован способ лечения больных с бронхолегочной патологией, где в комплексную терапию детей с хроническим аллергическим заболеванием (атопической бронхиальной астмой) включен ронколейкин, который вводился подкожно в
20 дозе 125 тыс. ЕД и 125 тыс. ЕД ингаляционно через небулайзер, курс 3 инъекции и 3 ингаляции. Эффективность проведенного способа оценивалась по снижению средней частоты обострений аллергических заболеваний в год, уменьшению их продолжительности в днях, снижению уровня сывороточного IgE и синтеза цитокинов.

Предложенный нами способ осуществляется назначением дополнительно к этиотропной
25 терапии пневмонии пятикратного курса ингаляций раствора ронколейкина через небулайзер в дозе 0,25 млн. МЕ через день в сочетании с ежедневными процедурами индуктотермии на область корней легких в течение 15-20 минут, курсом 7 процедур, назначаемой после третьей ингаляции ронколейкина.

Заявленный способ отличается от аналога дозой препарата (250 тыс. ЕД), применением
30 ингаляционной подачи препарата, длительностью курса лечения, применением данного подхода в комплексе и физиолечением (индуктотермия) при острой патологии в фазу инфильтрации (внебольничная пневмония) у взрослых пациентов. Предлагается только ингаляционное введение иммуностропного препарата и индуктотермия, т.е. неинвазивные
35 способы иммунокоррекции, которые на сегодняшний момент, учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию (ВИЧ, вирусный гепатит), достаточно актуальны.

Основным для первого периода пневмонии (бактериальной агрессии) является синдром формирующегося воспалительного уплотнения паренхимы легкого. Наряду с антибактериальной и дезинтоксикационной терапией желательным является применение
40 ингаляционной терапии, которая направлена на санацию бронхов, а также оказывает местное противовоспалительное, муколитическое, регенеративное и десенсибилизирующее действие. В острый период пневмонии нельзя назначать высокие концентрации аэрозолей, потому что раздражается слизистая оболочка бронхов. Предпочтительно введение низкоконцентрированных аэрозолей при увеличении продолжительности курса ингаляций, что оказывает щадящее действие на бронхи и
45 достаточный санационный эффект. Для пациентов с внебольничной пневмонией, имеющих нарушения в иммунном статусе, очень важно предотвратить утяжеление заболевания и развитие осложнений как со стороны органов дыхания, так и других систем. В аналоге для снижения частоты обострения аллергических заболеваний предлагается курс из трех ингаляций ронколейкина в дозе 125 тыс. ЕД через небулайзер [6]. Больным П
50 недостаточно дозировки ронколейкина 125 тыс. ЕД, как предлагается в аналоге, т.к. эта дозировка окажет только общеукрепляющий эффект и повлияет на показатели сывороточного IgE и сопряженные с ним цитокины. Поэтому при одной ингаляции мы использовали 50% терапевтической дозы ронколейкина для внутривенного введения -

например 250 тыс. ЕД. в сутки и более длительный курс лечения - например, из 5 ингаляций через день. Использование такой схемы назначения ронколейкина является эффективным и фармакоэкономически выгодным подходом. Во 2-м периоде пневмонии (клинической стабилизации) сохраняется выраженное локальное воспалительное

5 уплотнение паренхимы легкого, формирование которого к этому времени завершается. Продолжается антибактериальная терапия, в этом случае целесообразно продолжение иммуноориентированной терапии. Небулайзерную терапию в нашем случае мы рекомендуем проводить через день, 5 процедур, что по продолжительности занимает 10

10 дней введения и совпадает с периодами бактериальной агрессии и клинической стабилизации, оказывая в каждом периоде патогенетически направленное действие. Стойкая (в течение 3-5 дней) нормализация температуры тела свидетельствует о переходе внебольничной пневмонии в период клинической стабилизации и морфологического восстановления. Для этого периода характерен синдром рассасывающегося

15 воспалительного уплотнения, а основным содержанием лечения становится противовоспалительная (рассасывающая) терапия с ежедневным назначением индуктотермии на область корней легких в течение 15-20 минут, курсом 7 процедур. Итак, учитывая показатели синтеза основных провоспалительных цитокинов при остром

20 неспецифическом воспалении легочной паренхимы (на примере внебольничной пневмонии), с целью иммунокоррекции следует назначать ингаляции цитокинсодержащего препарата ронколейкина, адекватной является дозировка препарата 250 тыс. ЕД через день курсом 5 ингаляций. После третьей ингаляции добавляются процедуры индуктотермии на область корней легких в течение 15-20 минут, ежедневно, курсом 7, общий курс лечения 13 дней.

Наши исследования подтверждают, что препарат в этой дозе и в сочетании с

25 индуктотермией адекватно снижает уровень не только системных (в сыворотке крови), но и локальных (конденсат выдыхаемого воздуха) провоспалительных цитокинов $TNF\alpha$ и IL-2 и 8. Под наблюдением находилось 42 больных, которые проходили лечение в клинике ИМКВЛ. Оценка эффективности ронколейкина проводилась на примере больных пульмонологического профиля в дизайне рандомизированного, плацебо-контролируемого

30 клинического испытания. В исследование включались больные в возрасте 18-21 года с внебольничной пневмонией с их информированного согласия, с выявленными нарушениями в иммунном статусе. Ронколейкин назначался 18 больным ВП через небулайзер. Курс лечения включал 5 ингаляций ронколейкина через небулайзер в дозе 0,25 млн. МЕ через день и 7 процедур высокочастотной магнитотерапии. На период

35 лечения ронколейкином не допускалось применение других цитокин-содержащих препаратов. Группу контроля составили 25 больных ВП получающих ингаляционную терапию с 0,9% раствором хлорида натрия, курс 8-10 процедур. Клиническая эффективность терапии оценивалась по потребности в антибактериальной терапии, сроку разрешения ВП и лабораторной динамике иммунологических показателей.

40 Оценку иммунной системы проводили по определению способности иммунокомпетентных клеток синтезировать цитокины $TNF\alpha$ и IL-2,8 с помощью специфических реактивов фирмы «Genzyme diagnostics» методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемой к наборам инструкции в модификации Е.Г.Исаченко и др. [4]

45 . Результаты оценивали с помощью иммуноферментного анализатора EL-800 при длине волны 450 нм в крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Мы отдали предпочтение контролю за содержанием $TNF\alpha$ и IL-2,8, т.е. цитокинам, синтезируемым макрофагом или антигенпрезентирующей клеткой, как центральному звену иммунной защиты, которое активирует факторы неспецифической резистентности и способствует развитию

50 специфического иммунитета при ВП. Оценивается системный и локальный, т.е. непосредственно в органе поражения уровень секреции цитокинов, что отражает адекватность и степень активации иммунной системы.

Анализ лабораторных показателей у обследованных с ВП, по сравнению со здоровыми [1, 4], исходно выявил диагностически значимые нарушения в системном и локальном

синтезе TNF- α и IL-2,8 (табл.1). Уровень IL-2 был не сопоставим с тяжестью и остротой процесса, что свидетельствует о неадекватной активации иммунной системы. Обращает на себя внимание незначительное увеличение системного синтеза IL-2 в стадию разгара заболевания у пациентов с ВП. Системный синтез IL-2 в группе больных ВП в период разгара практически был на том же уровне, что и у здоровых. В отличие от последнего уровня TNF- α и цитокина-хемоаттрактанта ИЛ-8 превышают синтез здоровых в 10 и 100 раз соответственно. Аналогичные результаты получены у Н.Н.Жолондзь, обследовавшей больных ВП юношей [3]. Анализ содержания TNF- α и IL-2 и 8 в конденсате выдыхаемой влаги у больных с острыми повреждениями легких практически равнозначны сывороточному уровню.

Цитокины вовлекаются в инфекционно-воспалительный процесс на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, во многом определяя направление, тяжесть и исход патологического процесса. Уровень IL-2, синтезируемого CD4 клетками, определяет процесс дифференцировки и пролиферации Т-клеток, что является важным звеном, определяющим поздний адаптивный ответ при ВП на инфекционный антиген. Оценивая характер иммунных нарушений у больных (исходный уровень IL-2 значительно снижен), был выбран с заместительной целью и назначен аналог эндогенного IL-2 - ронколейкин. Ронколейкин цитокин-содержащий препарат является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного IL-2 и обладает тем же спектром активности. Ронколейкин способен восполнять дефицит IL-2 и воспроизводить его эффекты как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети в иммунном ответе. Важно, что этиопатогенетическая (стандартная) терапия ВП сохраняется полностью, она лишь дополняется иммуностропным воздействием, расширяющим возможности лечения.

Назначением ронколейкина и индуктотермии удалось добиться адекватного функционирования иммунной системы при воспалительном процессе на системном и локальном уровнях, что нельзя сказать о контрольной группе, получавшей только небулайзерную терапию с использованием физиологического раствора.

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови и КВВ пациентов опытной (ронколейкин и индуктотермия) и контрольной (физиологический раствор) групп с ВП до и после лечения

Контингент обследованных	TNF α		IL-8		IL-2	
	КВВ	Сыворотка крови	КВВ	Сыворотка крови	КВВ	Сыворотка крови
Опытная группа	$6,61 \pm 0,11$ $1,98 \pm 0,06^{***}$	$6,93 \pm 0,9$ $8,5 \pm 0,02$	$4,97 \pm 0,06$ $1,12 \pm 0,03^{**}$	$112,01 \pm 3,3$ $89,4 \pm 1,6^*$	$10,99 \pm 0,8$ $6,47 \pm 0,6^*$	$3,58 \pm 0,6$ $6,77 \pm 0,7^*$
Контрольная группа	$7,8 \pm 0,7$ $5,7 \pm 0,3^*$	$7,9 \pm 0,03$ $10,3 \pm 0,13^*$	$4,3 \pm 0,13$ $5,6 \pm 0,6$	$114,02 \pm 2,11$ $123,1 \pm 1,17$	$9,1 \pm 0,4$ $7,5 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,03$ $14,2 \pm 0,03^{**}$

Примечание. В числителе – показатель до, в знаменателе – после лечения. Звездочками показана достоверность показателей до лечения к показателям после лечения (***) - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$).

На фоне лечения в опытной группе отмечено достоверное увеличение синтеза TNF- α и IL-2 в сыворотке и снижение синтеза цитокинов в КВВ в фазу разрешения заболевания (к 14-21 дню), что свидетельствует об адекватном включении иммунной системы на всех уровнях защиты в воспалительный процесс и должное снижение локального синтеза цитокинов в фазу разрешения. У больных группы контроля в фазу разрешения пневмонии отмечено увеличение уровней TNF- α и IL-2 и 8, это расценено нами как неадекватная

активация иммунной защиты, поскольку в 32% случаев развились осложнения, в 24% удлинился срок разрешения пневмонии до 28 дней.

Сопоставление результатов с группой контроля полностью подтвердило достоверность предложенного метода иммунокоррекции внебольничной пневмонии, для своевременного купирования осложнений заболевания, за счет нормализации функционирования звеньев иммунной системы. Использование ронколейкина в сочетании с индуктотермией у больных ВП оказывает иммуномодулирующее действие, а именно адекватно нормализует уровни провоспалительных цитокинов, способствует улучшению элиминации бактериальных агентов, снижает: 1) необходимость в удлинении курса антибактериальной терапии, 2) длительность заболевания, 3) тяжесть течения и 4) риск развития осложнений при ВП.

Способ осуществляется следующим образом: больным с внебольничной пневмонией дополнительно к этиотропной терапии назначается пять ингаляций через день ронколейкина в дозе 0,25 млн. МЕ, разведенного в 3 мл физиологического раствора через компрессионный небулайзер, в сочетании с последующими 7-ю процедурами индуктотермии на область корней легких в течение 15-20 минут. Физиопроцедуры назначаются ежедневно после третьей ингаляции ронколейкина, курс лечения 13 дней.

Пример: Больной К, 19 лет поступил в госпиталь на 2-е сутки от начала заболевания с жалобами на: слабость, вялость, повышение температуры до 37,6°C, кашель малопродуктивный частый, усиливающийся при физической нагрузке. Пациенту проведено обследование, выставлен диагноз: Внебольничная пневмония, нетяжелое течение. Получены следующие результаты иммунологического обследования: уровень в крови IL-2 - 3,1 пг/мл, IL-8 - 114,2 пг/мл, TNF α 7,1 пг/мл, в КВВ: IL-2 - 9,6 пг/мл, IL-8 - 3,8 пг/мл, TNF α 6,9 пг/мл. Назначены антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда, симптоматическое лечение и ронколейкин через небулайзер, в дозе 0,25 млн МБ через день, 5 ингаляций в сочетании с последующими 7-ю процедурами индуктотермии на область корней легких в течение 15-20 минут, ежедневно. Через 13 дней терапии ронколейкином и физиолечения состояние пациента значительно улучшилось, купированы симптомы интоксикации гиперреактивность верхних дыхательных путей, кашель не беспокоил, улучшились иммунологические показатели, а именно в крови IL-2 - 7,2 пг/мл, IL-8 - 79,8 пг/мл, TNF α 8,6 пг/мл, в КВВ: IL-2 - 5,9 пг/мл, IL-8 - 1,7 пг/мл, TNF α 2,1 пг/мл.

Таким образом, применение комплексной терапии ронколейкина, непосредственно через небулайзер в орган поражения с процедурами индуктотермии на область корней легких является эффективным и достоверным методом лечения, показанным всем больным ВП с нарушениями в цитокиновом статусе. Это необходимо для более дифференцированного, своевременного и качественного лечения.

Литература

1. Гущина Я.С. Ронколейкин и поликомпонентная вакцина «пневмо-23» в коррекции иммунных нарушений и бактериальных осложнений у детей с атопической бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Я.С.Гущина. Владивосток, 2004. 25 с.
2. Досуточная летальность в стационаре при внебольничной пневмонии / А.Л.Верткин, А.В.Наумов, Е.И.Вовк, Л.А.Алексамян и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т.5. №4. С.380-388.
3. Жолондзь Н.Н. Клиника и течение внебольничной пневмонии у людей молодого возраста с дефицитом массы тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н.Жолондзь. Владивосток, 2003. 22 с.
4. Исаченко Е.Г., Виткина Т.И., Геронина С.А., Бердышев Е.В. Спонтанный и липополисахаридиндуцированный синтез цитокинов клетками крови человека в норме и при аллергопатологиях // Иммунология, - 1999. - №5. - С.37-39.
5. Ноников В.Е. Пневмонии: сложные и нерешенные вопросы диагностики и лечения / В.Е.Ноников // Рус. мед. журн. 2004. Т.12. №21. С.1226-1232.
6. ПАТ «Способ лечения больных с бронхолегочной патологией» №2205659 от 10.06.2003.
7. Чучалин А.Г. Диагностика и лечение пневмоний с позиций медицины доказательств /

Формула изобретения

Способ иммунокоррекции при пневмонии, включающий дополнительно к этиотропной
5 терапии назначение пяти ингаляций через день ронколейкина в дозе 0,25 млн МЕ,
разведенного в 3 мл физиологического раствора, через компрессионный небулайзер в
сочетании с 7 процедурами индуктотермии на область корней легких в течение 15-20 мин,
назначаемыми после третьей ингаляции ронколейкина ежедневно, курс лечения 13 дней.

10

15

20

25

30

35

40

45

50