



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 189 249** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 38/20, A 61 P 31/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000117991/14, 03.07.2000  
(24) Дата начала действия патента: 03.07.2000  
(46) Дата публикации: 20.09.2002  
(56) Ссылки: ЛОБЗИН Ю.В. и др. Лечение заболевания псевдотуберкулеза. Материалы Международной конференции "Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсинеоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции". Санкт-Петербург, 29-31 мая 2000, с. 112. RU 95104171 A1, 20.01.1997. RU 2115428 C1, 20.07.1998. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ. Под ред. акад. РАМН В.И.Покровского. - М.: Медицина, 1996, с.221-225. ШУВАЛОВА Е.П. Инфекционные болезни. Издание второе, переработанное и дополненное. - М.: Медицина, 1982, с. 368-376. RU 99114985 A1, 10.05.2000.  
(98) Адрес для переписки:  
191002, г.Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов и партнеры", Н.Е.Свиридовой

(71) Заявитель:  
Общество с ограниченной ответственностью "Биотех"  
(72) Изобретатель: Бабаченко И.В., Тимченко В.Н., Стебунова Т.К., Смирнов М.Н., Калинина Н.М., Шеметович С.М., Гущина Э.А.  
(73) Патентообладатель:  
Общество с ограниченной ответственностью "Биотех"

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАТЯЖНЫХ, РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА И ЕГО СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ

(57)  
Изобретение относится к медицине, в частности к инфекционным болезням, может быть использовано для лечения затяжных, рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и его специфических осложнений у детей. Вводят рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 - Ронколейкин в дозе 10000 -

40000 МЕ/кг в сутки, причем парентерально его вводят в дозе 10000 - 15000 МЕ/кг в сутки, а перорально - в дозе 20000 - 40000 МЕ/кг в сутки. Данное изобретение способствует уменьшению интоксикации и периодов длительности симптомов рецидива. 2 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2 1 8 9 2 4 9 C 2

RU 2 1 8 9 2 4 9 C 2



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 189 249** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 38/20, A 61 P 31/00**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000117991/14, 03.07.2000

(24) Effective date for property rights: 03.07.2000

(46) Date of publication: 20.09.2002

(98) Mail address:  
191002, g.Sankt-Peterburg, a/ja 5, OOO  
"Ljapunov i partnery", N.E.Sviridovoj

(71) Applicant:  
Obshchestvo s ogranichennoj  
otvetstvennost'ju "Biotekh"

(72) Inventor: Babachenko I.V.,  
Timchenko V.N., Stebunova T.K., Smirnov  
M.N., Kalinina N.M., Shemetovich  
S.M., Gushchina Eh.A.

(73) Proprietor:  
Obshchestvo s ogranichennoj  
otvetstvennost'ju "Biotekh"

(54) **METHOD OF TREATMENT OF LINGERING RELAPSING FORMS OF TUBERCULOSIS AND ITS SPECIFIC COMPLICATIONS IN CHILDREN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, infectious diseases, pediatrics. SUBSTANCE: method involves administration of recombinant human interleukin-2, ronculeukin, in the dose from 10 000 to 40 000 IU per 24 h by parenteral route in the dose from 10 000 to 15 000 per 24 h and by oral route in the dose from 20

000 to 40 000 IU per 24 h. Invention provides decrease of intoxication and periods of relapse symptoms duration and can be used for treatment of lingering relapsing forms of tuberculosis in children. EFFECT: improved and enhanced method of treatment. 3 cl, 3 tbl, 5 ex

RU 2 1 8 9 2 4 9 C 2

RU ? 1 8 9 2 4 9 C 2

Изобретение относится к области медицины и предназначено для лечения детей, в частности лечения рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и его специфических осложнений, предотвращения развития повторных обострений и рецидивов, вызванных данной инфекцией.

Уровень заболеваемости детского населения псевдотуберкулезом постоянно растет. В последнее время все более и более поражается группа детей раннего возраста (от рождения до двух лет). Применяемые средства лечения не позволяют предотвратить развития затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулеза у детей, а также его специфических осложнений.

Псевдотуберкулезом принято называть инфекционное заболевание, вызванное *Y. Pseudotuberculosis*, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений, поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), опорно-двигательного аппарата, печени и других органов, общей интоксикацией, экзантемой, часто рецидивирующим и затяжным течением.

Диагноз псевдотуберкулеза ставится на основании сочетания ряда клинических симптомов:

- острое начало болезни с синдромом общей интоксикации;
- волнообразная лихорадка;
- гиперемия лица, шеи, верхней части туловища, ладоней, стоп;
- появление мелкопятнистой и мелкопятнистой сыпи на 1 - 6-й день болезни со сгущением в подмышечных впадинах, локтевых сгибах, паховых складках, на ягодицах, вокруг крупных суставов;
- появление отрубевидного шелушения на туловище и пластинчатого на ладонях и стопах;
- инъекция сосудов конъюнктив и глазных яблок;
- симптом "малинового" (сосочкового) языка;
- поражение ЖКТ (тошнота, рвота, понос, боли в животе, напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины, болезненность и урчание в правой подвздошной области, прощупывание болезненных мезентериальных лимфатических узлов и илеоцекальной области);
- симптомы острого гепатита (боли в правом подреберье, субиктеричность склер и кожных покровов, иногда желтуха, увеличение и болезненность печени, билирубинемия, повышенная активность ферментов - трансаминаз);
- поражение суставов (мигрирующие артралгии, реже артриты);
- наличие обострения и рецидивов.

Для подтверждения диагноза используют ряд лабораторных методов:

- изменение периферической крови (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, моноцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, высокая СОЭ)
- бактериологический метод (высев возбудителя из испражнений)
- серологический метод (наличие диагностического титра АТ и увеличение титра АТ в 4 раза в динамике)

- экспресс-методы (выделение АГ возбудителя методом ИФА, коагуликации в кале, моче, слюне)

- ПЦР (выделение ДНК возбудителя в экскретах организма).

По статистическим данным примерно в 11% - 20% случаев, несмотря на проводимую терапию, развивается рецидивирующее течение болезни. Затяжное и рецидивирующее течение псевдотуберкулеза отмечается обычно у пациентов, имеющих предрасположенность к нему, вследствие первичных, генетически обусловленных дефектов иммунной системы, вторичного иммунодефицитного состояния (например, постинфекционного) или поздно начатого и неадекватного лечения. В этой связи большое значение имеет то, что сами бактерии *Y. Pseudotuberculosis* обладают комплексом факторов патогенности, способных нарушать завершенность фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов.

Возникновение и развитие инфекционного процесса при псевдотуберкулезе, формирование его патогенетических фаз сопровождается иммунологической перестройкой организма, в которой участвуют гуморальное и клеточное звенья иммунитета. При несостоятельности одного из этих звеньев происходит формирование затяжного, а в ряде случаев и хронического течения псевдотуберкулеза у детей.

Для лечения псевдотуберкулеза применяются антибиотики, противовоспалительные, десенсибилизирующие средства, инфузионная терапия, а также симптоматические средства.

Этиотропная терапия антибиотиками (левомецитин, гентамицин, цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны) направлена на уничтожение возбудителей. Патогенетическая терапия включает дезинтоксикационную, в том числе инфузионную терапию, направленную на снижение концентрации и удаление токсинов, десенсибилизирующую, противовоспалительную, способствующую профилактике и лечению инфекционно-аллергических осложнений. Симптоматическая терапия направлена на улучшение функций жизненно важных органов, облегчение состояния ребенка.

Антибиотики, особенно бактериостатики, могут усугублять развитие при псевдотуберкулезе вторичного иммунодефицита, угнетать фагоцитоз, витаминный обмен, способствовать аллергизации, дисбактериозу, более быстрой трансформации возбудителя (по типу L-форм) и его длительной персистенции в организме хозяина с возможным развитием различных иерсиниозообусловленных состояний от реактивных артритов до склеродермии и системной красной волчанки.

Для лечения псевдотуберкулеза применялись и иммунопрепараты, такие как человеческий Ig, дибазол, природные адаптогены (китайский лимонник, элеутерококк), которые не приводили к требуемому результату. В качестве показателей эффективности лечения псевдотуберкулеза используются следующие признаки: длительность и выраженность основных клинических синдромов в целом,

острого периода заболевания, а также выделения бактерий из копрокультуры, частота обострения рецидивов и развития осложнений.

При иммунологическом обследовании больных затянными и рецидивирующими формами псевдотуберкулеза обнаруживается значительное угнетение иммунной системы. В иммунограмме выявляются отчетливые признаки дисбаланса клеточного иммунитета, снижение показателей фагоцитоза и количества Т-лимфоцитов в два и более раза по сравнению с нормой.

Из опытов *in vitro* известно, что человеческий интерлейкин-2 (ч-ИЛ-2) является цитокином, который в основном продуцируется Т-лимфоцитами. Его считают веществом, которое играет центральную регуляторную роль в иммунном ответе. В опытах *in vitro* установлены некоторые его свойства, которые приводят, например, к тому, что ч-ИЛ-2 стимулирует пролиферацию Т-клеток, обуславливает цитотоксичность, усиливает продукцию фактора роста В-клеток, усиливает индукцию рецепторов ч-ИЛ-2 и продукцию гамма-интерферона.

Описано применение ч-ИЛ-2 для усиления антиинфекционной компетентности хозяина. В этом случае ч-ИЛ-2 вводится пациенту, с исходно нормально функционирующей иммунной системой для усиления ее борьбы с инфекцией. Все компоненты такой иммунной системы, на которые воздействует при этом ч-ИЛ-2 (в частности лимфоциты), находятся в количестве, характерном для здоровой иммунной системы, и активность их не угнетена. В этом случае ч-ИЛ-2 воздействует непосредственно на рецепторы активных лимфоцитов, что ведет к усилению их активности и пролиферации, а терапевтический эффект достигается тем, что активность иммунной системы еще более стимулируется (EP 0315500).

Известно также применение ч-ИЛ-2 для воздействия на иммунную систему через конкурентное подавление выработки фактора некроза опухолей (ФНО), обнаруживаемого у пациентов, страдающих, в частности, инфекционными болезнями и другими катаболическими нарушениями. При этом у таких пациентов отмечено значительное повышение уровня ФНО, обуславливающее развитие лихорадки и истощение организма, а уровень продукции ИЛ-2 недостаточен для того, чтобы конкурентно подавить выработку этого фактора. Терапевтический эффект здесь обусловлен, в основном, снижением в результате введения ч-ИЛ-2 концентрации в крови ФНО, ответственного за механизм поддержания интоксикации, сопровождающей, в частности, инфекции (WO 91/14444).

Обосновано также применение ч-ИЛ-2 для восполнения его природного недостатка в организме при врожденном или приобретенном иммунодефиците у детей, при котором дефектны пре- или интратимические клетки (такой иммунодефицит относят к разряду "первичного иммунодефицита"). При таком иммунодефиците организм ребенка, подвергшегося инфекции, не способен против нее бороться, так как отсутствует один из главных компонентов регуляции иммунной системы - ч-ИЛ-2. Введение экзогенного ч-ИЛ-2 восполняет его недостаток в

организме, позволяя осуществлять стимуляцию здоровых лимфоцитов и другие функции, присущие ч-ИЛ-2 при работе нормальной иммунной системы. Однако при прекращении введения экзогенного ч-ИЛ-2 содержание ч-ИЛ-2 в организме возвращается на начальный патологически низкий уровень (WO 89/04665).

Очевидно, что для медицинских целей целесообразно использовать рекомбинантный ч-ИЛ-2, продуцируемый непатогенными микроорганизмами, клетки которых не содержат эндотоксинов типа липополисахаридов. Таковыми являются, например, пекарские дрожжи - сахаромикеты. В частности, представляет интерес дрожжевой рекомбинантный ч-ИЛ-2, получаемый из рекомбинантного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, депонированного во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов под номером ВКМГ-791.

В литературе появилось сообщение об использовании человеческого интерлейкина-2 (ч-ИЛ-2) при лечении острого периода псевдотуберкулеза у взрослых (см. Материалы международной конференции. "Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции". С.-Пб., 29-31 мая 2000. ст. Характеристика псевдотуберкулезной инфекции в организованном коллективе. Сообщение 111. Лечение заболеваний псевдотуберкулеза. Ю.В. Лобзин и др.).

Однако широкое назначение иммуномодулирующей терапии в острый период заболевания не всегда является оправданным. При отсутствии лабораторно подтвержденного иммунодефицита заболевание будет протекать циклически, приводя к выздоровлению. Используемая комбинация ронколейкина с бактериостатическим антибиотиком (в частности, левомицетином), вероятно, приводит к снижению эффективности терапии из-за разнонаправленного действия препаратов.

Отсутствует опыт лечения затяжных, рецидивирующих форм псевдотуберкулеза, а также его специфических осложнений.

Задачей данного изобретения является создание способа воздействия на угнетенные звенья иммунной системы с целью их нормализации, лечения иммуносупрессии при затяжном и рецидивирующем течении псевдотуберкулеза у детей.

Эта задача решена тем, что способ лечения затяжных, рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и его специфических осложнений у детей заключается во введении рекомбинантного человеческого интерлейкина-2, например Ронколейкина, в дозе 10000 - 40000 МЕ/кг в сутки. В соответствии с п.2 формулы изобретения указанный препарат вводят парентерально в дозе 10000 - 15000 МЕ/кг. По п.3 формулы изобретения указанный препарат вводят перорально в дозе 20000 - 40000 МЕ/кг.

В результате экспериментов, проведенных авторами настоящего изобретения, было установлено, что в условиях детского организма рекомбинантный ч-ИЛ-2 оказывает стимулирующее воздействие на "покоящиеся" лимфоциты. По-видимому, это обусловлено

тем, что рекомбинантный ч-ИЛ-2 действует на некоторые другие клетки детского организма, такие как моноциты, эндотелиальные клетки или клетки спомы селезенки, вырабатывающие факторы стимуляции, которые приводят к возникновению рецепторов к ИЛ-2 у "покоящихся" лимфоцитов. Это позволяет ч-ИЛ-2 связаться с этими рецепторами, вызывая активацию и пролиферацию Т-клеток. Увеличивается количество лимфоцитов, усиливается их активность и запускается комплекс иммунных реакций, приводящий к выводу угнетенной иммунной системы на нормальный уровень функционирования и возобновлению работы всех ее звеньев.

Целесообразно вводить ч-ИЛ-2 в дозе от 10000 до 15000 МЕ/кг в сутки парентерально или в дозе от 20000 до 40000 МЕ/кг в сутки перорально.

Введение дозы ниже 10000 МЕ/кг не усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов до клинически значимой.

Целесообразно измерять количество Т-лимфоцитов до и после введения ч-ИЛ-2 и при уменьшении их количества относительно предыдущего измерения прекращать введение.

При этом увеличение числа лимфоцитов крови перед очередным введением препарата по сравнению с предыдущим исследованием свидетельствует об эффективном воздействии на иммунную систему и служит основанием к очередному введению ч-ИЛ-2. Отсутствие увеличения числа лимфоцитов крови отражает истощение резервов иммунной системы и является основанием для прекращения введения ч-ИЛ-2.

Критериями выбора пациентов для лечения вторичного иммунодефицита, вызванного псевдотуберкулезом, являются следующие:

- отягощенный преморбидный фон (наличие хронических очагов инфекции);
- период реконвалесценции инфекционного заболевания;
- поздно начатая и неадекватная антибактериальная терапия;
- рецидивы и обострения;
- наличие волнообразной лихорадки;
- рецидивирующая экзантема;
- выраженные артралгии;
- изменение лабораторных показателей: диспротеинемия, увеличение СРБ и сиаловых кислот, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом формулы влево, ускоренная СОЭ.

Непосредственно перед применением препарата ребенку при парентеральном введении содержимое ампулы с препаратом дрожжевого рекомбинантного ч-ИЛ-2 с активностью 250000 - 500000 МЕ растворяют в 200 мл стерильного физраствора. Проводят капельную внутривенную инфузию через периферическую вену продолжительностью 3-4 ч. При введении ч-ИЛ-2 в организм через 5-6 мин из кровотока уже исчезает до 70% активного вещества. Для достижения клинического эффекта от введения ч-ИЛ-2 предпочтительно некоторое время поддерживать его концентрацию в кровотоке на постоянном уровне. Поэтому дозу вводят не одномоментно, а в течение 3-5 ч. Более длительное введение неудобно с практической точки зрения.

Препарат вводят один раз в сутки. Для

достижения стойкого клинического эффекта целесообразно повторять введение до 2-х раз ежедневно или через день. Максимально возможно четырехкратное введение, которое должно обеспечить иммуностимуляцию, дальнейшие дозы будут вести лишь к истощению иммунной системы (лимфоцитов).

Между введениями препарата предпочтительно делать перерывы в 1-2 дня, так как в течение этого времени реализуется действие предыдущей дозы ч-ИЛ-2, то есть иммунная система находится в состоянии, стимулированном предыдущей дозой.

Действие препарата оценивалось клинически (улучшение состояния ребенка, уменьшение интоксикации, уменьшение периода длительности симптомов рецидива, отсутствие повторных рецидивов). Лабораторный анализ крови показал уменьшение лейкоцитоза до нормы, появлению лимфоцитоза, уменьшение СОЭ.

Иммунологический анализ на 10-й день после введения показал нормализацию количества и функциональной активности основных субпопуляций клеточного иммунитета.

Испытанию была подвергнута группа, включающая в себя 20 детей, сравнение проводилось с контрольной группой 50 детей. Ниже приведены таблицы 1-3 с результатами испытания.

ПРИМЕР 1.

Больная, 10 лет, поступила на 29 день заболевания.

Диагноз - псевдотуберкулез, смешанная форма (экзантемная, артралгическая, абдоминальная, гепатитная), среднетяжелая форма, рецидивирующее течение (ИФА "+" в кале с антигеном псевдотуберкулез 1 с-в; высев *Y. pstbc*).

При поступлении состояние средней тяжести, вялая, старается прилечь,  $t^{\circ}$  38,7 °С. На коже обильная, очень нежная, мелкоточечная сыпь, синдром "перчаток". Склерит. По внутренним органам без патологии. Стул оформленный. В анализе крови - лейкоцитоз ( $11,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилез (с-50,5%) с палочкоядерным сдвигом влево (п-30, ю-4), лимфопения (л-3,5%), увеличение СОЭ (25 мм/х), биохимический анализ крови - увеличение АЛТ (4,6 ммоль/лхч, общего билирубина (44,0). В иммунограмме лимфопения ( $40,3 \cdot 10^3$ ), снижение Т-лимфоцитов (226) и их субпопуляций CD3 (129), CD4 (113), резко выраженное уменьшение НК-клеток (77), β-лимфоцитов (64); увеличено количество клеток, несущих рецептор ИЛ-2 (21%).

Начата антибактериальная: клафоран 1 млн. • 3 раза, инфузионная терапия 1. На первые сутки госпитализации проведена иммуномодулирующая терапия с использованием дрожжевого рекомбинантного ч-ИЛ-2, полученного из штамма дрожжей ВКПМ-У 791 (известен под названием "Ронколейкин") в дозе 500000 МЕ, внутривенно, капельно, по 100000/час. Инфузию перенесла без побочных явлений.

Уже на следующие сутки после инфузии самочувствие пациента значительно улучшилось, девочка стала активнее, температура нормализовалась в первые сутки после введения Ронколейкина, сыпь прошла на вторые сутки. В анализе крови на 7 сутки

- относительный лимфоцитоз (39%), появление атипичных мононуклеаров (6%). Биохимический анализ крови на 7 сутки - нормализация АЛТ, общего билирубина.

В иммунограмме - нормализация показателей клеточного иммунитета.

В течение 3 месяцев после выписки ребенок не болел.

#### ПРИМЕР 2.

Больной, 9 лет, поступил на 25 день заболевания. Диагноз: псевдотуберкулез, смешанная (эксантемная, артралгическая, абдоминальная) форма, среднетяжелая форма, рецидивирующее течение (ИФА "+" в кале с антигеном *Y.pstbc* 1 с-в, высев *Y.pstbc*).

При поступлении состояние средней тяжести. Температура 37,9 °С. Беспокоят боли в тазобедренных суставах. На коже голеностопных и пястнофаланговых суставов обильная, мелкоточечная и мелкопапулезная сыпь, с тенденцией к слиянию, данные суставы отечны. Отмечается зуд кожи. На ладонях и стопах крупнопластинчатое шелушение. Симптом "перчаток", "носков". Язык "сосочковый". Симптом гепатомегалии (+1,5+2,0 см). По остальным органам без патологии.

В анализе крови - относительный нейтрофилез (с-55%), с палочкоядерным сдвигом влево (п-15%), моноцитоз (м-13%). В иммунограмме - лимфопения (1227), снижение Т-лимфоцитов (820), снижены Т-хелперы (441), Т-киллеры (404), β-лимфоциты (233), повышено содержание клеток, несущих рецептор ИЛ 2 (27%).

Получал антибактериальную терапию - цефабол 1 млн. • 3 раза, десенсибилизирующую, противовоспалительную терапию.

На второй день госпитализации повышение температуры до 38,5 °С. Проведена иммуномодулирующая терапия с использованием дрожжевого рекомбинантного ч-ИЛ-2 в дозе 500000 МЕ, однократно, внутривенно, капельно. Инфузию перенес без побочных явлений.

На вторые сутки после инфузии самочувствие нормализовалось, боли в суставах не беспокоили, температура снизилась до нормы и далее не повышалась. Сыпь исчезла на вторые сутки. Размеры печени нормализовались к 7 дню.

В анализе крови на шестой день - без патологических нарушений. В иммунограмме - нормализация содержания лимфоцитов (36%), увеличилось число Т-лимфоцитов (1253), нормализовалось содержание СД3,-СД4- клеток, увеличилось число β-лимфоцитов (292).

В течение одного месяца после выписки ребенок остается здоровым.

#### ПРИМЕР 3.

Больная, 11 лет, поступила на 14 день заболевания.

Диагноз: основной - псевдотуберкулез, смешанная форма (кишечная, артралгическая), волнообразное течение (обострение на 12 день). Осложнение - узловатая эритема. (РНГА с *pstbc* диагностикумом "+" в титре 1/400. Высев *Y.pstbc*).

При поступлении состояние средней тяжести. Температура 37,3 °С. Девочка

жаловалась на слабость. Кожа бледная, яркая гиперемия ладоней. На левой голени пальпировался узел, болезненный, диаметр 1,5 см, цианотичного цвета. На левом предплечье, левой голени - единичные, угасающие элементы узловатой эритемы. Симптом гепатомегалии (+1,0 см). По остальным органам без патологии.

В анализе крови - нейтрофилез (С-68%), палочкоядерный сдвиг влево (п-6%), увеличение СОЭ (28 мм/г).

В протеинограмме - гипоальбулинемия (38%), гиперα<sub>1</sub>-глобулинемия (9%), гипер α<sub>2</sub>-глобулинемия (18%).

В иммунограмме - снижено число Т-лимфоцитов (1072), СД3-клеток (533), СД4-клеток (444); повышено число клеток СД<sub>25</sub> (426) - несущих рецептор ИЛ-2, СД<sub>20</sub>-клеток (23%). Снижена продукция ИЛ-2.

С момента госпитализации больная получала антибактериальную терапию (пенициллин в/м 1200000 СД, левомицетин *per os* - 0,5 • 4 раза), биопрепараты (лактобактерин 5 доз • 3 раза), УФО голени.

Учитывая сохраняющийся субфебрилитет, слабость, головные боли, отсутствие положительной динамики элементов узловатой эритемы, изменения в иммунограмме и гемограмме, решено было провести иммуномодулирующую терапию с использованием ч-ИЛ-2 в дозе 500000 МЕ, внутривенно, капельно. Побочных эффектов не отмечалось.

Самочувствие нормализовалось на первые сутки. Температура соответствует норме и далее не повышалась. На вторые сутки отмечалось увеличение диаметра узловатой эритемы до 3,0 см на левой голени, усилилась болезненность. Новых элементов не появилось. На третьи сутки узел рассосался, стал болезненным. На пятые сутки после введения Ронколейкина кожа на левой голени - чистая. В анализе крови на шестые сутки отмечена нормализация всех показателей воспаления, появились атипичные мононуклеары - 4%. В иммунограмме - увеличилось до возрастной нормы содержание Т-лимфоцитов (1587), а также их субпопуляций: СД3-клетки (1067), СД4-клетки (721), снизилось до нормы число клеток СД<sub>25</sub> (16%). Повысилась продукция индуцированного ИЛ-2.

В течение 3-х месяцев девочка здорова.

#### ПРИМЕР 4.

Больная, 12 лет, поступила на 25 день заболевания.

Диагноз: псевдотуберкулез, смешанная форма (гепатитная, эксантемная), среднетяжелая форма, рецидивирующее течение (высев *Y.pstbc*).

При поступлении состояние средней тяжести. Температура 37,8 °С. На гиперемированном фоне кожи вокруг локтей, коленных и голеностопных суставов, на сгибательной поверхности рук - яркая, обильная, мелкоточечная сыпь. Язык "сосочковый". Склерит. Увеличение печени (+1,0). По остальным органам без патологии.

В анализе крови - относительный нейтрофилез (с-78%), лимфопения (л-8%), увеличение СОЭ (41 мм/ч). В биохимическом анализе крови - увеличение активности АЛТ (0,91 ммоль/лхч).

В иммунограмме - лимфопения (8%), снижено число Т-лимфоцитов (324) и их субпопуляций: CD<sub>3</sub>-клетки (168), CD<sub>4</sub>-клетки (150), значительно снижено число НК-клеток (126), β-лимфоцитов (96), увеличено относительное число CD<sub>95</sub>-клеток (26%). Продукция ИЛ-2 - "0".

В стационаре девочка получала антибактериальную терапию: цефабол в/м - 1 млн. • 3 раза; десенсибилизирующую терапию: фенкарол 0,025 • 2 раза per os; биопрепарат (лактобактерин 5 доз • 3 раза).

На первые сутки госпитализации введен дрожжевой рекомбинантный ч-ИЛ-2 в дозе 1000000 ЕД в рот. На следующие сутки после введения отмечена нормализация температуры тела (36,9°C). Сыпь полностью исчезла на второй день. Синдром гепатомегалии был кратковременным. Размеры печени нормализовались в течение 3-х дней.

В анализе крови на шестые сутки - содержание нейтрофилов снизилось до нормы (47%), увеличилось число лимфоцитов (33%) до нормы, СОЭ снизилась до 30 мм/г (еще выше нормы); появилась относительная эозинофилия (10%).

На десятые сутки в анализе крови - эозинофилия снизилась до нормы (3%), остальные показатели соответствовали возрастной норме.

В иммунограмме на десятые сутки - полная нормализация всех показателей. Повысилась продукция индуцированного ИЛ-2 (40).

В течение 1 месяца после выписки состояние пациента удовлетворительное.

ПРИМЕР 5.

Больная, 4 года 10 месяцев, поступила на 18-й день заболевания.

Диагноз: основной - псевдотуберкулез, смешанная форма (экзаметная, абдоминальная), среднетяжелая форма, негладкое течение (обострение на одиннадцатый день болезни). Осложнение - Узловатая эритема. (Высев *Y.pseudotuberculosis*),

При поступлении состояние средней тяжести. Температура 37,4°C. Жаловалась на боли в ногах. Кожа бледная, на передней поверхности голеней, на бедрах множественные узлы диаметром от 1,0 до 2,0 см; кожа над ними гиперемированная с цианотичным оттенком. При пальпации узлы плотные, резко болезненные. По внутренним органам без патологии.

В анализе крови - легкая лейкопения (5,6 • 10<sup>9</sup>), лимфопения (34%), нейтрофилез

(59%), ускорение СОЭ (28 мм/ч). В биохимическом анализе крови - увеличение сиаловых кислот (37 ед.).

5 В иммунограмме - лейкопения (5,6 x 10<sup>9</sup>), лимфопения (34%), снижено число Т-лимфоцитов (1066), CD<sub>3</sub>-клеток (590), CD<sub>4</sub>-клеток (438), β-лимфоцитов (381), повышено относительное и абсолютное число CD<sub>25</sub> клеток, несущих рецептор ИЛ-2 (26%).

10 В стационаре получала терапию: антибиотиком - гентамицин в/м 20 мг • 3 раза. Температура нормализовалась. Однако продолжали появляться новые элементы узловатой эритемы, сохранялась выраженная болезненность в покое и при движении. На третьи сутки пребывания в стационаре был введен рекомбинантный дрожжевой ч-ИЛ-2 в дозе 500000 МЕ однократно. И через сутки (5-ые сутки) повторное введение ч-ИЛ-2 в дозе 500000 МЕ. Побочных реакций не наблюдалось.

20 Состояние и самочувствие больной нормализовалось в первые сутки, после первоначального введения ч-ИЛ-2. Новых элементов узловатой эритемы не было. Отмечалась четкая положительная динамика старых элементов: на вторые сутки прошла болезненность, узлы стали эластичными, уменьшились в размерах; на третьи сутки уплотнения рассосались; к 5-м суткам кожа полностью очистилась.

25 В анализе крови на десятые сутки - без патологических изменений.

30 В иммунограмме - нормализовалось содержание лейкоцитов (8400 • 10<sup>3</sup>), лимфоцитов (435), Т-лимфоцитов и их субпопуляций, β-лимфоцитов. Повысилась продукция ИЛ-2 (10).

35 В течение 2,5 месяцев ребенок остается здоровым.

40 Таким образом, изобретение может быть успешно использовано для лечения иммунодефицита при затяжных и рецидивирующих формах псевдотуберкулеза, а также его специфических осложнений.

#### Формула изобретения:

45 1. Способ лечения затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и его специфических осложнений у детей, заключающийся во введении рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 - Ронколейкина в дозе 10000 - 40000 МЕ/кг в сутки.

50 2. Способ лечения по п. 1, отличающийся тем, что Ронколейкин вводят парентерально в дозе 10000 - 15000 МЕ/кг.

55 3. Способ лечения по п. 1, отличающийся тем, что Ронколейкин вводят перорально в дозе 20000 - 40000 МЕ/кг.

60

Таблица 1

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ФОРМАМ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

ДИАГНОЗ	КОЛ-ВО БОЛЬНЫХ
1. Псевдотуберкулез, смешанная форма, осложнение- узловатая эритема	9
2. Псевдотуберкулез, смешанная форма, осложнение-инфекционно-токсический шок 1 ст.	1
3. Псевдотуберкулез, экзазтемная форма, рецидивирующее течение	1
4. Псевдотуберкулез, смешанная форма, рецидивирующее течение	5
5. Псевдотуберкулез, генерализованная форма	1
6. Псевдотуберкулез, артралгическая форма, затяжное течение	3

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ФОРМАМ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ**

ДИАГНОЗ	КОЛ-ВО БОЛЬНЫХ
1. Псевдотуберкулез, смешанная форма, осложнение- узловатая эритема	12
2. Псевдотуберкулез, смешанная форма, осложнение-инфекционно-токсический шок 1 ст.	3
3. Псевдотуберкулез, экзазтемная форма, рецидивирующее течение	10
4. Псевдотуберкулез, смешанная форма, рецидивирующее течение	15
5. Псевдотуберкулез, генерализованная форма	4
6. Псевдотуберкулез, артралгическая форма, затяжное течение	6

RU 2189249 C2

RU ?189249 C2



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ОПЫТНОЙ ГРУППЕ ПО  
ХАРАКТЕРУ И ЧИСЛУ ВВЕДЕНИЙ ДРОЖЖЕВОГО  
РЕКОМБИНАНТНОГО ч-ИЛ-2

Число введений на курс	парентерально (число больных)	перорально (число больных)	всего введено
1	11	2	13
2	2	5	20
			33

RU 2189249 C2

RU 2189249 C2