



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21), (22) Заявка: **2005103876/14, 14.02.2005**(24) Дата начала действия патента: **14.02.2005**(45) Опубликовано: **20.01.2006 Бюл. № 02**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ФЕДИН И.А., РУМЯНЦЕВА С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения, Методические указания, М., Интермедика, 2002, с.18-246. RU 2151605 C1, 27.06.2000. RU 2230781 C1, 20.06.2004. RU 2195314 C1, 27.12.2002. US 2004248931 A, 09.12.2004. ВИЛЕНСКИЙ Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение, С-Пб.,(см. прод.)**

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

**Карзакова Луиза Михайловна (RU),  
Саперов Владимир Николаевич (RU),  
Кашаева Людмила Николаевна (RU)**

(73) Патентообладатель(ли):

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

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и предназначено для лечения острых церебральных инсультов. Базисную интенсивную терапию проводят до определения типа инсульта и дифференцированную терапию, которую проводят после определения типа инсульта. В лечебный комплекс на 4-5 день инсульта включают рекомбинантный интерлейкин-2-ронколейкин,

который в виде инъекций по 500000 МЕ вводят подкожно в наружную поверхность здоровой руки. Ронколейкин назначают курсом 1-3 инъекции через два-три дня на фоне традиционного лечения острого церебрального инсульта. Способ позволяет повысить эффективность лечения, что достигается за счет снижения инфекционных осложнений. 1 з.п. ф-лы, 3 табл.

(56) (продолжение):

**Фолиант, 2002, с.231-378. Ронколейкин. Рекомбинантный интерлейколейкин-2 человека мощное оружие иммунотерапии, С-Пб., 2001, с.2-32. HENDERSON GV Management of massive cerebral infarct - Curr Neurol Neurosci Rep. 2004 Nov; 4(6): 497-504.**



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005103876/14, 14.02.2005**(24) Effective date for property rights: **14.02.2005**(45) Date of publication: **20.01.2006 Bull. 02**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Karzakova Luiza Mikhajlovna (RU),  
Saperov Vladimir Nikolaevich (RU),  
Kashaeva Ljudmila Nikolaevna (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 FOR TREATING ACUTE CEREBRAL STROKE CASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves applying basic therapy until stroke type is unclear and differentiated therapy after having determined stroke type. Recombinant interleukine-2-roncoleukine as subcutaneous injections at a dose

of 500 000 MU into external surface of intact arm at the fourth-fifth day after stroke beginning. Roncoleukine is administered as a course of 1-3 injections given with two-three days pause on the background of traditional stroke treatment.

EFFECT: enhanced effectiveness of treatment.

2 cl, 3 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и предназначено для лечения острых церебральных инсультов.

Острые церебральные инсульты являются важнейшей медико-социальной проблемой. Заболеваемость составляет не менее 400 случаев на 100000 населения в год. По смертности цереброваскулярные заболевания занимают 2-е место, уступая лишь смертности от заболеваний сердца.

Известны способы лечения церебральных инсультов, в основе которых лежит комплексная терапия, включающая базисную интенсивную терапию и дифференцированную терапию. Базисная терапия проводится сразу после поступления больного в стационар и не зависит от характера острого церебрального инсульта. Она включает мероприятия, направленные на нормализацию функции внешнего дыхания и оксигенации, поддержание системной гемодинамики, контроль и регуляцию гемостаза, борьбу с отеком головного мозга, профилактику и лечение инфекционных осложнений. Мероприятия по профилактике инфекционных осложнений включают: дыхательные упражнения, санацию верхних дыхательных путей, физические упражнения, массаж, повороты больного каждые два часа, организацию адекватного питания, в некоторых случаях применение антибактериальных средств. Дифференцированная терапия применяется только после установления характера инсульта, подтвержденного методами нейровизуализации. При ишемическом инсульте она включает: тромболитики, антиагреганты, антикоагулянты, вазоактивные препараты, гипотензивные препараты и гемодилюцию, кроме того дифференцированная терапия зависит от патогенетического подтипа ишемического инсульта. Пациентам с геморрагическим инсультом наряду с хирургическим лечением назначают нейропротекторы, противоотечную терапию, гипотензивные препараты и препараты, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки. (Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения: Методические указания. - М.: Интермедика, 2002. - 256 с.).

Известен способ лечения острого ишемического инсульта, включающий наряду с традиционной терапией введение метаболического препарата глицина в течение первых пяти дней заболевания сублингвально в таблетках по 1,0 один раз в день (патент RU 2082398). Известен способ лечения острого ишемического инсульта, включающий традиционное лечение и озонотерапию, которую осуществляют путем введения внутривенно капельно 200 мл физиологического раствора, обработанного озонкислородной смесью, курсом 10 процедур через день, что позволяет достичь улучшения за счет непосредственной доставки в сосудистое русло активной формы кислорода (патент RU 2163125). Известен способ лечения ишемического инсульта с введением в традиционную терапию ноотропного препарата гептапептида MeT-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro путем введения его 4-6% водного раствора интерназально по 1-4 капли в каждый носовой проход 1-4 раза в сутки, это способствует ускорению регресса, что оказывает благоприятное действие на выраженность и темпы восстановительных процессов, способствует ускорению регресса общемозговых и очаговых, особенно двигательных нарушений (патент RU 2124365). Известен способ лечения церебрального ишемического инсульта, включающий внутривенную лазерную терапию в сочетании с медикаментозной терапией и точечно-акупунктурной рефлексотерапией (патент RU 2145895). Известен способ лечения ишемического инсульта, включающий назначение лекарственных препаратов, включая эмоксицин в виде 1% раствора внутривенно капельно, и эйконол при приеме пищи в течение 20 дней (заявка на изобретение №2002111127, публ. 20.03.2004 г.). Известен способ лечения геморрагического инсульта, при котором проводят интенсивную дифференцированную медикаментозную терапию с учетом артериовенозной разницы парциального напряжения кислорода в крови, внутричерепного давления, перфузионного давления крови, объемного кровотока внутренних сонных артерий, и с первых же дней заболевания осуществляют противотромбозный пневмомассаж и рефлексотерапию в виде точечного массажа методом шиацу-терапии

поврежденных конечностей (патент RU 2170087). Известен способ лечения инсульта с применением транскраниальной электростимуляции импульсным током 30-100 мкА, 0,5-20 Гц, время воздействия 1 мин на позицию электродов, курс лечения примерно 2-10 процедур. Располагают электроды в определенном порядке, в зависимости от характера нарушений. Данный способ лечения инсульта позволяет воздействовать непосредственно на мозг пациента, осуществлять целенаправленное воздействие на определенные области мозга и эффекторные органы, усиливая восстановление поврежденных функций и ускоряя процессы выздоровления. При этом действие электростимуляции проявляется, прежде всего, в сдвиге активности системы возбуждающих нейронов, что немедленно отражается клинически в изменении состояния пациента (патент RU 2157259). К недостатком данного способа можно отнести необходимость специальной аппаратуры и недоступность ее для лечебных учреждений.

Таким образом, в известных способах лечения острых церебральных инсультов большое количество мероприятий, осуществляемых дополнительно к традиционной комплексной терапии, направлено на устранение тех или иных нарушений, возникших в организме человека в результате нарушения острого мозгового кровообращения. Однако они не оказывают существенного влияния на устранение иммунных нарушений и профилактику вторичных гнойно-септических осложнений. На практике частой причиной смертельного исхода является не непосредственная тяжесть инсульта, а осложнения, присоединившиеся к основному патологическому процессу, которые значительно утяжеляют течение инсульта, ухудшают прогноз и резко затрудняют процесс реабилитации больных, перенесших острый церебральный инсульт. При этом среди инфекционных осложнений наиболее частыми являются пневмонии, бронхиты, инфекции мочевыводящих путей, пролежни, гнойные раны роговицы и т.п. По данным различных авторов в остром периоде инсульта пневмонии развиваются почти у 85% больных, при ишемическом инсульте пневмония развивается в среднем в 58% случаев, у перенесших паренхиматозное кровоизлияние в среднем в 34% случаев, а у больных с субарахноидальным кровоизлиянием - в 58% случаях.

Заявляемое изобретение решает задачу повышения эффективности лечения острых церебральных инсультов за счет уменьшения инфекционных осложнений.

Техническим результатом является восстановление нарушений, возникших в результате острого мозгового кровообращения, включая иммунные.

Поставленная задача решается тем, что в известном способе лечения острого церебрального инсульта, включающего базисную интенсивную терапию, которую проводят до определения типа инсульта, и дифференцированную терапию, которую проводят после определения типа инсульта, в лечебный комплекс на 4-5 день инсульта включают рекомбинантный интерлейкин-2-ронколейкин, который в виде инъекций по 500000 МЕ вводят подкожно в наружную поверхность здоровой руки. Независимо от типа инсульта ронколейкин назначают курсом 1-3 инъекции через два-три дня на фоне традиционного лечения острого церебрального инсульта.

Ронколейкин - рекомбинантный интерлейкин 2 (IL-2), является основным медиатором клеточного иммунитета, которому принадлежит решающая роль в активации и координированном функционировании отдельных элементов иммунной системы. Он участвует в регуляции сопряженной работы интегративных биологических систем: иммунной, эндокринной, нервной. Рекомбинантный IL-2 восстанавливает функции Т - клеточного звена иммунной системы, устраняет дисбаланс Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub> функций, а также оказывает ноотропное действие (А.И.Свадовский и др. "Динамика параметров иммунного статуса больных с глиомами головного мозга при комбинированной терапии с использованием рекомбинантного дрожжевого ронколейкина 2", М., "Иммунология", №5, 1996, стр.57-59). Исследования, проведенные в области нейроиммунопатологии, показали, что ронколейкин эффективен в профилактике и комплексном лечении гнойно-воспалительных осложнений черепно-мозговых травм. (Лебедев В.Ф. и др., "Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином 2 тяжелых ранений и травм", сборник

СПб, С-Петербургского университета, 2001 стр.72). Однако R.E.Merchant et al., журнал "Neurooncol", 1990, том 8, стр.173-188) сообщали об увеличении перифокального отека после введения ронколейкина, что является отрицательным фактором при лечении острых нарушений мозгового кровообращения. Авторам не известны способы лечения острого

5 церебрального инсульта, включающие использование ронколейкина.

Предлагаемый способ лечения острого церебрального инсульта, включающий введение ронколейкина в виде инъекций по 500000 МЕ подкожно в наружную поверхность здоровой руки на 4-5 день инсульта позволяет достичь значительного клинического улучшения за счет уменьшения числа нозокомиальных инфекций, снижения летальности на фоне

10 улучшения функционального исхода заболевания. Заявляемый способ апробирован как при ишемических, так и при геморрагических инсультах, а также в составе базисной терапии до установления характера ОЦИ. Контроль над лечением больных осуществлялся соматоневрологическими и иммунологическими методами. Отмечалась хорошая переносимость данного способа лечения, отсутствие осложнений.

15 Способ иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Больной А., 61 год (история болезни №1256). Пребывание в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 19.02.03 г. по 11.03.03 г. с диагнозом: ЦВБ.

Ишемический инсульт в левом полушарии с неглубоким правосторонним гемипарезом, моторной афазией, элементами сенсорной афазии. Гипертоническая болезнь II ст. ИБС. СНФК III. Церебральный атеросклероз, атеросклероз аорты, коронарных сосудов, Н II

20 «А». Неврологический статус. Состояние больного тяжелое. Контакт с больным нарушен. Сознание ясное. Моторная афазия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Асимметрия носогубных складок, за счет сглаженности правой. Правосторонний гемипарез, более

25 выраженный в руке. Вызывается симптом Бабинского справа. При поступлении состояние было оценено: по шкале Глазго - 10 баллов, Глазго-Питсбург - 20 баллов, скандинавской шкале - 22 балла, и системе APACHE 11 - 14 баллов, что соответствовало тяжелому течению инсульта. Соматический статус. Ожирение 2 ст. Частота дыхания - 18 в минуту.

В легких при аускультации - везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 80

30 в минуту. АД 210/120 мм рт ст. На МРТ головного мозга выявлены ишемические очаги лобно-теменной и теменно-затылочной области левого полушария. При спинномозговой

пункции получен ликвор без примеси крови. По данным иммунологического исследования крови (2 день ОЦИ): депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего

35 числа Т-лимфоцитов с уменьшением числа как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов). Проводилась комплексная консервативная терапия: нейропротекторы

(глицин, пирацетам, актовегин, мексидол, глютаминовая кислота, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (энналаприл, атенолол, веропамил, кордафен, эднит), дезагреганты (аспирин, трентал), антикоагулянты (гепарин), вазоактивные препараты (эуфиллин, кавинтон), гемодилюция (реополиглюкин), антибактериальная терапия, ЛФК, массаж.

40 Антибактериальная терапия была начата со 2 дня госпитализации: ампициллин в СД-4,0 г в течение 4 дней. Кроме стандартного лечения больной с 5 дня инсульта получал

ронколейкин по 500000 МЕ подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки 2 раза с интервалом 2-3 дня. На фоне терапии к 14 дню лечения улучшились показатели Т-

45 клеточного иммунного ответа: число Т-лимфоцитов увеличилось с 41% до 49%, число Т-хелперов - с 25% до 30%. Инфекционных осложнений не отмечалось. При выписке

состояние больного удовлетворительное. Моторная афазия, элементы сенсорной.

Правосторонний легкий гемипарез, больше выраженный в руке. Степень инвалидизации по Рэнкину 2.

Пример 2.

50 Больной П., 62 года (история болезни №8620), находился на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 21.12.02 г. по 10.01.03 г. Диагноз: ЦВЗ. Геморрагический инсульт в правой гемисфере с левосторонним

умеренным гемипарезом. Гипертоническая болезнь III ст. Н II «А». ИБС. СНФК III,

атеросклероз аорты, коронарных, церебральных сосудов. Неврологический статус. Состояние больного средней степени тяжести. Контакт с больным сохранен. Сознание ясное. Жалобы на выраженную головную боль в затылочной области. Дизартрия. Менингеальные симптомы положительные. Левосторонний умеренный гемипарез.

5 Вызывается двусторонний симптом Бабинского. При поступлении состояние оценивается: по шкале Глазго - 15 баллов, Глазго-Питсбург - 25 баллов, 4 степень по шкале Ханта, и системе APACHE II - 21 баллов. Что соответствовало тяжелому течению инсульта. Соматический статус. Частота дыхания - 18 в минуту. В легких везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 58 в минуту. АД 150/100 мм рт.ст. Пульс 68 ударов в

10 минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. При спинномозговой пункции получен ликвор с примесью крови. УЭГ. Смещения М-эхо справа налево 2 мм. Глазное дно. Ангионейропатия, ангиосклероз сетчатки. На иммунограмме на 4 день ОЦИ: депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего числа Т-лимфоцитов с уменьшением числа как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов, уменьшение

15 числа клеток, экспрессирующих рецепторы IL-2). При оценке цитокинового статуса отмечено повышение в периферической крови уровней цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-4. Назначено лечение: противоотечная терапия (глицерин), нейропротекторы (глицин, актовегин, глутаминовая кислота, феназепам, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (эналаприл, кордафлекс), препараты уменьшающие проницаемость сосудистой стенки (аскорбиновая

20 кислота, дицинон), антибактериальная терапия, ЛФК, массаж. Антибактериальная терапия была начата с 3 дня госпитализации: ампициллин в суточной дозе - 4 г и гентамицин в суточной дозе - 160 мг. С 5 дня стационарного лечения пациент получал ронколейкин по 500000 МЕ подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки 2 раза с интервалом 2-3 дня. Переносимость хорошая. На фоне терапии к 14 дню лечения улучшились показатели

25 Т-клеточного иммунного ответа: число Т-лимфоцитов увеличилось с 45% до 53%, число Т-хелперов - с 19% до 34%. Исходно повышенные уровни цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-4, снизились, а уровень INF- $\gamma$ , напротив, повысился. Инфекционных осложнений в процессе лечения не отмечалось. При выписке состояние больного удовлетворительное. Умеренный левосторонний гемипарез. Степень инвалидизации по Рэнкину 3.

30 Пример 3.

Больной А., 63 года (история болезни №6680). Пребывание в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 12.10.2002 г. по 02.11.2002 г. с диагнозом: ЦВБ. Ишемический инсульт на уровне ствола головного мозга 12.10.02 с левосторонним гемипарезом ИБС. СНФК III. Атеросклероз аорты, церебральных сосудов. Н II «А».

35 Симптоматическая гипертензия. Неврологический статус. Состояние больного средней степени тяжести. Контакт с больным сохранен. Сознание ясное. Дизартрия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Ассиметрия носогубных складок за счет сглаженности левой. Легкий левосторонний гемипарез. Вызывается симптом Бабинского слева. При поступлении состояние оценивалось: по шкале Глазго - 15 баллов, Глазго-Питсбург - 25 баллов,

40 скандинавской шкале 24 балла, и системе APACHE II 11-18 баллов, что соответствовало течению инсульта. Соматический статус. Ожирение I. Частота дыхания - 17 в минуту. В легких при аускультации везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 80 в минуту. АД 160/100 мм рт.ст. На МРТ головного мозга - признаки ишемического очага на уровне ствола головного мозга. Умеренная энцефалопатия. По данным

45 иммунологического исследования крови (2 день ОЦИ): депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего числа Т-лимфоцитов с уменьшением числа как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов). Отмечено снижение числа клеток, экспрессирующих IL-2-рецепторы. При оценке цитокинового статуса отмечено повышение в периферической крови уровней цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 и IL-8. Лечение включало:

50 нейропротекторы (глицин, аскорбиновая кислота, реланиум, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивную терапию (эналаприл, клофелин, веропамил, нифедипин, эднит), дезагреганты (аспирин), антикоагулянты (гепарин), вазоактивные препараты (эуфиллин), гемодилюцию (реополиглюкин), антибактериальную терапию, ЛФК, массаж. Антибактериальная терапия

была начата с 9 дня госпитализации: ампициллин в СД-4,0 г в течение 8 дней. С 5 дня стационарного лечения пациент получал ронколейкин по 500000 МЕ подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки 2 раза с интервалом 2-3 дня. Переносимость хорошая. На фоне терапии к 14 дню лечения улучшились показатели Т-клеточного иммунного ответа: число Т-лимфоцитов увеличилось с 42% до 48%, число Т-хелперов - с 19% до 26%. Исходно повышенные уровни цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-4, снизились, а уровень INF- $\gamma$ , напротив, повысился. Инфекционных осложнений в процессе лечения не отмечалось. При выписке состояние больного удовлетворительное. Умеренный левосторонний гемипарез. Степень инвалидизации по Рэнкину 2.

10 Пример 4

Больной Ш., 63 года (история болезни №4915). Пребывание в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 21.07.2003 г. по 07.08.2003 г. с диагнозом: ЦВБ. Ишемический инсульт от 21.07.03 в левой гемисфере (на уровне подкорковых ядер) правосторонний умеренный гемипарез. Дисциркуляторная энцефалопатия 3 (гипертоническая, атеросклеротическая) ГБЗ, атеросклероз аорты, церебральных сосудов. Неврологический статус. Состояние больного средней степени тяжести. Контакт с больным сохранен. Сознание ясное. Дизартрия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Асимметрия носогубных складок за счет сглаженности правой. Правосторонний гемипарез. Вызывается симптом Бабинского справа. При поступлении состояние оценивалось: по шкале Глазго - 15 баллов, Глазго-Питсбург - 25 баллов, скандинавской шкале - 23 балла, и системе APACHE II - 18 баллов, что соответствовало течению инсульта. Соматический статус. Частота дыхания - 16 в минуту. В легких перкуторно - ясный легочный звук, при аускультации - дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной тупости сердца не расширены. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 70 в минуту. АД 200/100 мм рт.ст. Пульс 70 ударов в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. На МРТ головного мозга - признаки ишемического очага на уровне подкорковых ядер левого полушария на фоне сосудистой энцефалопатии. При спинномозговой пункции получен ликвор без примеси крови. По данным иммунологического исследования крови (1 день ОЦИ): депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего числа Т-лимфоцитов, за счет сокращения хелперной субпопуляции). Отмечено снижение числа клеток, экспрессирующих рецепторы IL-2. При оценке цитокинового статуса отмечено повышение в периферической крови уровней цитокинов INF- $\gamma$ , IL-4. Проводилась консервативная терапия: нейропротекторы (глицин, пирацетам, реланиум, глютаминовая кислота, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (эналаприл, индапамид, кордафлекс), дезагреганты (аспирин), вазоактивные препараты (эуфиллин), ЛФК, массаж. Антибактериальная терапия не проводилась. На 4 день госпитализации назначен ронколейкин по 500000 МЕ подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки 2 раза с интервалом 2-3 дня. На фоне терапии к 14 дню лечения улучшились показатели Т-клеточного иммунного ответа: число Т-лимфоцитов увеличилось с 43% до 2%, число Т-хелперов - с 19% до 35%. Отмечено увеличение числа клеток, экспрессирующих рецепторы для IL-2 на 2%. Снижился исходно повышенный уровень IL-4, а уровень INF- $\gamma$ , повысился в 2,5 раза. Инфекционных осложнений в процессе лечения не отмечалось. При выписке состояние больного удовлетворительное. Легкий правосторонний гемипарез, ходит самостоятельно. Степень инвалидизации по Рэнкину 2.

45 Пример 5 (группа сравнения)

Больной М., 62 года (история болезни №1231) находился на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 18.02.2003 г. по 14.03.2003 г. с диагнозом: ЦВЗ. Ишемический инсульт в левой теменновисочной области с глубоким правосторонним гемипарезом, моторносенсорная афазия. Сопутствующие заболевания: Церебральный атеросклероз. Гипертоническая болезнь II ст. ИБС. СНФК III, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных сосудов, Н II «А». Двусторонняя нижнедолевая госпитальная пневмония. При поступлении состояние оценивалось: по шкале Глазго - 9 баллов, Глазго-Питсбург - 19 баллов, скандинавской

шкале - 18 баллов, и системе APACHE 11-16 баллов, что соответствовало тяжелому течению инсульта. Неврологический статус. Состояние больного тяжелое. Контакт с больным нарушен. Сознание ясное. Моторо-сенсорная афазия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Ассиметрия носогубных складок за счет сглаженности правой.

- 5 Правосторонний глубокий гемипарез. Вызывается отчетливый симптом Бабинского справа. Соматический статус. Ожирение 1-2 ст. Частота дыхания - 18 в минуту. В легких везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 72 в минуту. АД 180/100 мм рт.ст. Пульс 72 удара в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. На МРТ головного мозга выявлено ишемическое поражение левой теменно-височной области. При
- 10 спинномозговой пункции получен ликвор без примеси крови. Рентгенография органов грудной клетки от 3.03.03. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. При исследовании иммунного статуса выявлено уменьшение числа лимфоцитов, числа Т-лимфоцитов, в равной степени снижалось число - Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Отмечено
- 15 снижение субпопуляций лимфоцитов, несущих различные активационные маркеры: числа клеток, экспрессирующих рецепторы для IL-2 и трансферрина, Fas-рецептора. Получал лечение: нейропротекторы (глицин, пирацетам, актовегин, мексидол, рибоксин, церебролизин, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивную терапию (эналаприл, атенолол, гипотиазид, кордафлекс), дезагреганты (аспирин, трентал), вазоактивные препараты (эуфиллин), гемодилюция (реополиглюкин), антибактериальную терапию, ЛФК, массаж.
- 20 Антибактериальная терапия была начата с 3 дня госпитализации: ампициллин СД-4,0. В последующем применялись: гентамицин, метрогил, левомицетин, амикацин, цефазолин и клафоран. На 3 день от госпитализации течение инсульта осложнилось присоединением двусторонней нижнедолевой госпитальной пневмонии. На 10 день на фоне традиционного
- 25 лечения состояние оценивалось по шкале ком Глазго - 8 баллов, Глазго-Питсбург - 18 баллов, скандинавской шкале - 18 баллов, и системе APACHE П - 21 балл. Таким образом, на фоне традиционного лечения отмечено ухудшение, появляющееся снижением баллов по шкалам Глазго, Глазго-Питсбург и повышением суммарного балла по системе APACHE II. При выписке степень инвалидизации по Рэнкину 4. Итак, у больного с традиционным
- 30 лечением не произошло сколько-нибудь значимого изменения неврологического статуса, что характеризуется 4 степенью инвалидности по Рэнкину. К 14 дню лечения на фоне незначительного повышения Т-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов продолжало снижаться количество Т-хелперов и течение инсульта осложнилось присоединением
- 35 нозокомиальной пневмонии.

Пример 6 (группа сравнения)

- 35 Больной П., 75 лет (история болезни №3502) находился на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 21.05.03 г. по 16.06.03 г. Диагноз: ЦВЗ. Геморрагический инсульт в левой гемисфере с правосторонним глубоким гемипарезом, тотальной афазией. Гипертоническая болезнь III ст. Н I. ИБС. СНФК III, атеросклероз аорты, коронарных, церебральных сосудов. Правосторонняя сегментарная
- 40 пневмония с локализацией в нижней доле. Из анамнеза: заболел остро, за 1 час до поступления в стационар, на улице упал из-за слабости в правых конечностях, нарушилась речь, была рвота. Неврологический статус. Состояние больного тяжелое. Контакт с больным нарушен. Вялый, лежит с закрытыми глазами. Сознание ясное. Моторная афазия. Лицевая асимметрия. Менингеальные симптомы положительные.
- 45 Правосторонний глубокий гемипарез. Вызывается двусторонний симптом Бабинского. При поступлении состояние оценивается: по шкале Глазго - 9 баллов, Глазго-Питсбург - 19 баллов, 4 степень по шкале Ханта, и системе APACHE II - 15 баллов. Что соответствовало тяжелому течению инсульта. Соматический статус. Ожирение 2. Частота дыхания - 20 в минуту. В легких везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС
- 50 68 в минуту. АД 170/100 мм рт ст. Пульс 68 удара в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. При спинномозговой пункции получен ликвор с примесью крови. ЭКГ - Гипертрофия левого желудочка с изменениями в миокарде. УЭГ. Смещения М-эхо не выявлено. Глазное дно. Ангионейропатия сетчатки. Рентгенография органов



грудной клетки от 27.05.03. Правосторонняя нижнедолевая пневмония. На иммунограмме на 2 день ОЦИ: депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего числа Т-лимфоцитов с уменьшением числа как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов, уменьшение числа клеток, экспрессирующих рецепторы IL-2). Назначено лечение: противоотечная терапия (глицерин), нейропротекторы (глицин, актовегин, глутаминовая кислота, феназепам, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (эналаприл, кордафлекс), препараты, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки (аскорбиновая кислота, дицинон), антибактериальная терапия, ЛФК, массаж. Антибактериальная терапия была начата с 1 дня госпитализации: гентамицин в СД - 160 мг. В последующем применялись ампициллин и эритромицин. На 5 день от госпитализации течение инсульта осложнилось присоединением правосторонней нижнедолевой госпитальной пневмонией. На 11 день на фоне традиционного лечения состояние оценивалось по шкале Глазго - 10 баллов, Глазго - Питсбург - 20 баллов, 4 степень по шкале Ханта, и по системе APACHE II - 26 баллов. Таким образом, на фоне традиционного лечения отмечено незначительное улучшение, проявляющееся повышением баллов по шкалам Глазго и Глазго Питсбург и повышение суммарного балла по системе APACHE II. При выписке состояние больного оставалось тяжелым. Моторно-сенсорная афазия. Правосторонний глубокий гемипарез. Степень инвалидизации по Рэнкину 3. На 14 сутки лечения на иммунограмме: на фоне исходного Т-клеточного иммунодефицита уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов. Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, NK - клеток, числа клеток, экспрессирующих рецепторы для IL-2. Течение инсульта осложнилось присоединением правосторонней пневмонии.

Пример 7 (группа сравнения)

Больная А., 74 года (история болезни №3622) находилась на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 26.05.2003 г. по 1.06.2003 г. с диагнозом: ЦВЗ. Инфаркт мозга неуточненный в правое полушарие с левосторонним глубоким гемипарезом. ИБС. СНФК III, симптоматическая гипертензия. СД2. Двусторонняя гипостатическая пневмония. Отек легких. Патологоанатомический диагноз: Инфаркт мозга, локализованный в теменно-затылочной области правого полушария, обусловленный тромбозом правой среднемозговой артерии, отек и набухание головного мозга с вклиниванием в БЗО. Отек легких. При поступлении состояние оценивалось: по шкале Глазго - 9 баллов, Глазго-Питсбург - 18 баллов, скандинавской шкале - 13 баллов, и системе APACHE II - 2 баллов, что соответствовало тяжелому течению инсульта. Неврологический статус. Состояние больной тяжелое. Контакт с больным нарушен. Сознание ясное. Моторно-сенсорная афазия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Левосторонний глубокий гемипарез. Вызывается отчетливый симптом Бабинского слева. Соматический статус. Ожирение 1-2. Частота дыхания - 28 в минуту. В легких жесткое дыхание, хрипы их верхних дыхательных путей. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 96 в минуту. АД 170/100 мм рт ст. Пульс: 96 в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. При спинномозговой пункции получен ликвор без примеси крови. Рентгенография органов грудной клетки от 27.05.03. Застой в малом круге кровообращения. При исследовании иммунного статуса (4 день ОЦИ): депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего числа Т-лимфоцитов, за счет сокращения хелперной субпопуляции). Отмечено снижение числа клеток, экспрессирующих рецепторы IL-2. Проводилось лечение: нейропротекторы (глицин, аскорбиновая кислота, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (эналаприл, верошпирон), антикоагулянты (гепарин), вазоактивные препараты (эуфиллин), гемодилюция (реополиглюкин), антибактериальная терапия, ЛФК, массаж. Антибактериальная терапия была начата с 1 дня госпитализации: ампициллин в СД-4,0 г, в последующем применялись: гентамицин, метрогил. На 4-5 день от госпитализации течение инсульта осложнилось присоединением госпитальной пневмонии. На 6 день стационарного лечения больная умерла. Контрольные иммунологические исследование не проводились.

Таким образом, заявляемый способ был апробирован при лечении 30 больных -

основная группа. Группа сравнения включала 58 больных, леченных традиционным способом.

Обе группы больных были репрезентативны по форме и тяжести инсульта, тяжести общего состояния при поступлении, наличию сопутствующих заболеваний, времени, прошедшему от момента развития инсульта, а также по возрасту, полу, выраженности иммунологических нарушений. У всех больных при иммунологическом исследовании на 3-4 сутки инсульта отмечено достоверное снижение, по сравнению с регионарной нормой, относительного и абсолютного показателей уровня зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>),  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно. В равной степени снижалась относительная численность иммунорегуляторных субпопуляций - Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>),  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно. Анализ показателей гуморального и фагоцитарного звеньев у рассматриваемых больных выявил достоверное повышение концентрации IgA ( $p < 0,05$ ), уровня ЦИК ( $p < 0,001$ ) на фоне увеличения относительного числа В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>),  $p < 0,01$ . Фагоцитарный индекс у них, напротив, оказался сниженным ( $p < 0,05$ ). ОЦИ сопровождался уменьшением как относительного, так и абсолютного содержания NK-клеток (CD16<sup>+</sup>),  $p < 0,05$ . Изучение содержания субпопуляций лимфоцитов, несущих различные активационные маркеры, у больных острым церебральным инсультом выявлено уменьшение числа клеток, экспрессирующих рецепторы для IL-2 (CD25<sup>+</sup>) и трансферрина (CD71<sup>+</sup>), отвечающие за активацию и пролиферацию лимфоцитов, тесно связанных с фазами клеточного цикла. Число клеток, несущих Fas-рецептор (CD95<sup>+</sup>) у данного контингента больных достоверно не отличалось от соответствующего показателя здоровых лиц. Цитокиновый статус больных острым церебральным инсультом характеризовался значительным повышением в периферической крови уровней TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8 и IL-4. Традиционное лечение включало: базисную и дифференцированную терапию. В группе больных с ишемическим инсультом назначали: комплексную консервативную терапию: нейропротекторы (глицин, пирацетам, актовегин, мексидол, глютаминовая кислота, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (эналаприл, атенолол, веропамил, кордафен, эднит), дезагреганты (аспирин, трентал), антикоагулянты (гепарин), вазоактивные препараты (эуфиллин, кавинтон), гемодилюция (реополиглюкин), антибактериальная терапия, ЛФК, массаж. Больные с геморрагическим инсультом получали противоотечную терапию (глицерин), нейропротекторы (глицин, актовегин, глютаминовая кислота, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивную терапию (эналаприл, кордафлекс), препараты уменьшающие проницаемость сосудистой стенки (аскорбиновая кислота, дицинон), антибактериальную терапию, ЛФК, массаж. Дополнительно к этому комплексу в лечении больных основной группы (16 больных ишемическим инсультом и 14 больных геморрагическим инсультом) включали ронколейкин, который вводили по 500000 МЕ подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки 1-3 раза с интервалом 2-3 дня, начиная с 4-5 дня острого церебрального инсульта. Наблюдение за больными осуществлялось на стационарном этапе.

Таблица 1

Сравнительная оценка эффективности результатов лечения с использованием разных способов лечения

Осложнения и летальность	Группа сравнения, получавшая традиционное лечение n=58		Группа основная, получавшая лечение по заявленному способу n=30	
	абсл. число	%	абсл. число	%
Нозокомиальные инфекции	23	23	5*	16,7
Пневмонии	16	16	3*	10
Летальность	14	14	2*	6,7

Примечание: \* - достоверность различий по одностороннему точному критерию Фишера ( $p_{F1}$ ) между показателями в группах больных.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у больных острым церебральным инсультом при различных способах лечения

Иммунологические показатели		больные группы сравнения		больные основной группы	
		3-6-е сутки (n=58)	14-е сутки (n=26)	3-6-е сутки (n=30)	14-е сутки (n=27)
Лейкоциты, 10 <sup>6</sup> /л		7181±2646	5996±2653*	7756±2652	6196±1684*
Лимфоциты	%	23,3±8,8	24,8±10,3	24,5±7,2	33,0±6,0***###
	*10 <sup>6</sup> /л	1616±603	1377±591	1848±736	2032±641###
CD3 <sup>+</sup>	%	46,8±8,3	50,9±7,2**	48,3±7,2	55,8±6,2***#
	*10 <sup>6</sup> /л	756±336	695±293	877±328	1101±378***###
CD4 <sup>+</sup>	%	27,8±7,3	30,3±6,4	28,2±8,0	34,7±6,2***#
	*10 <sup>6</sup> /л	453±202	403±167	483±193	668±216###
CD8 <sup>+</sup>	%	19,3±5,0	21,4±3,9	21,7±5,0	22,0±5,4
	*10 <sup>6</sup> /л	308±165	290±137	402±180	449±174###
CD4/CD8		1,5±0,6	1,5±0,4	1,4±0,6	1,7±0,4**
CD16 <sup>+</sup>	%	16,0±5,2	15,2±6,3	14,9±5,6	16,0±6,1
	*10 <sup>6</sup> /л	280±131	280±240	239±88	315±141*
CD25 <sup>+</sup>	%	2,7±1,6	2,7±1,3	2,0±0,8	3,8±1,4***###
	*10 <sup>6</sup> /л	41,0±29,0	31,0±19,0	37,0±19,0	69,0±38,0***###
CD71 <sup>+</sup>	%	2,0±1,0	2,0±1,1	2,4±1,1	3,5±1,3***###
	*10 <sup>6</sup> /л	27,0±15,0	21,0±14,0	37,0±19,0	66,0±33,0***###
CD95 <sup>+</sup>	%	20,0±10,0	23,0±10,0	15,0±6,0	18,0±8,0
	*10 <sup>6</sup> /л	265±127	324±178	248±141	286±116
CD20 <sup>+</sup>	%	17,8±5,1	16,8±5,9	17,6±4,5	14,2±6,4*
	*10 <sup>6</sup> /л	284±142	267±168	348±170	254±122
IgM, г/л		1,6±0,7	1,5±0,7	1,6±0,6	1,5±0,6
IgG, г/л		13,0±3,7	13,5±4,0	11,7±3,6	12,7±3,9
IgA, г/л		3,1±1,6	3,4±1,7	3,2±1,2	3,7±1,5*
Фагоцитарный индекс, %		51,0±11,0	56,0±8,0*	52,0±8,0	56,0±10,0
Фагоцитарное число		4,3±0,7	4,3±0,7	4,3±0,6	4,3±0,7
ЦИК, у.е.		28,0±8,0	21,0±11,0***	29,0±12,0	18,0±8,0**

Примечание. Данные представлены в виде: M±SD, где M - среднее значение, SD - среднеквадратичное отклонение, n - количество больных; \* - достоверность различий между показателями до и после лечения по парному критерию Стьюдента: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*<0,001; # - достоверность различий показателей в группах после лечения по критерию Стьюдента: #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001.

Таблица 3				
Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови у больных острым церебральным инсультом при различных способах лечения				
Цитокины, пг/мл	больные группы сравнения		больные основной группы	
	3-6 сутки (n=20)	14 сутки (n=19)	3-6 сутки (n=19)	14 сутки (n=19)
IL-4	16{14;30}	18{14;20}	15{11;22}	14{9;15}***
IL-8	90{78;98}	108{75;121}*	97{36;113}	84{37;100}
IFN-γ	25{21;42}	22{18;38}	22{19;34}	31{22;45}**
TNF-α	24{22;33}	23{21;65}	24{23;28}	20{18;24}***#

Примечание. Данные представлены в виде: Me {25%; 75%}, где Me - медиана, 25%-нижний квартиль, 75%-верхний квартиль; \* - достоверность различий между показателями до и после лечения по критерию Вилкоксона: \*p<0,05, \*\*p<0,01, p<\*\*\*<0,001. #p<0,05; # - достоверность различий показателей по критерию Манна-Уитни в группах после лечения: #p<0,05.

Лечение по заявляемому способу сопровождалось существенным улучшением иммунологических показателей (табл.2). Относительное число Т-лимфоцитов увеличилось на 16% от исходного уровня, а в группе с традиционным лечением - лишь на 9%. К концу курса лечения относительное и абсолютное числа Т-лимфоцитов у больных основной группы достоверно превышали (p<0,05 и p<0,001 соответственно) аналогичные показатели группы сравнения. Из регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов наибольшую чувствительность к иммуномодуляции ронколейкином проявляли Т-хелперы: их число к концу наблюдения было достоверно выше в основной группе (p<0,001). Исходно уменьшенное число цитотоксических Т-лимфоцитов имело тенденцию к увеличению в основной группе, а в группе сравнения, наоборот, - к снижению. К концу курса лечения

рассматриваемый показатель в основной группе был достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов группы сравнения. В процессе лечения в основной группе достоверно повышался иммунорегуляторный индекс, а в группе с традиционным лечением - оставался без изменения. При включении в комплексную терапию ронколейкина происходило

5 достоверное повышение экспрессии рецепторов к IL-2 и трансферрину, в то же время на фоне традиционного лечения экспрессия этих активационных маркеров не изменялась. Содержание клеток, экспрессирующих рецептор апоптоза, имело тенденцию к повышению в обеих группах, не достигая при этом степени достоверности. Анализ показателей гуморального звена ИС показал, что вне зависимости от схемы терапии к 14-му дню

10 лечения происходило некоторое уменьшение числа В-лимфоцитов, снижение содержания IgM и повышение уровня IgG, хотя эти изменения и не достигали статистически значимых уровней. В то же время наблюдалось достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) уровня IgA на фоне комплексной терапии, включающей ронколейкин. Концентрация ЦИК достоверно снижалась в обеих группах ( $p < 0,01$  - в основной группе и  $p < 0,001$  - в группе сравнения).

15 Наряду с этим у больных основной группы в процессе лечения достоверно повышалось абсолютное содержание NK-клеток ( $p < 0,05$ ), в то время как у пациентов группы сравнения наблюдалась тенденция к их снижению. Иммуномодулирующий эффект ронколейкина, проявившийся в отношении основных звеньев иммунной системы, сочетался с положительной динамикой содержания цитокинов (табл.3). Исходно повышенные уровни

20 основного провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , а также «фактора роста В-лимфоцитов» - IL-4 достоверно снижались в процессе лечения ронколейкином. Напротив, уровень INF- $\gamma$ , оказывающий регулирующее влияние на Т-звено ИС, существенно повысился. При стандартном лечении уровни большинства цитокинов оставались без изменения, за исключением IL-8, уровень которого достоверно вырос к концу лечения. Наряду с

25 повышением уровня этого цитокина, участвующего в активации и хемотаксисе фагоцитов, наблюдалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, что, видимо, является компенсаторной реакцией на недостаточность функции Т-клеточного механизма иммунного ответа.

Осуществление лечения заявленным способом сопровождалось снижением частоты нозокомиальных инфекций (табл.1). Так, на фоне цитокинотерапии ронколейкином инфекционные осложнения присоединились в 17% случаев, а в группе сравнения - в 40% ( $p_{F1} < 0,05$ ). Осложнения пневмонией наблюдались у 3 (10%) больных в основной группе и у 16 (28%) - в группе сравнения. Особенно демонстративной была разница в группах по

30 показателю летальности: в группе больных, получавших лечение заявленным способом, наблюдалось 2 (7%) летальных исхода, что в 7 раз ниже соответствующего показателя в группе больных, получавших лечение традиционным способом, составившего 14 (24%),  $p_{F1} < 0,05$ . У больных основной группы, получавших лечение заявленным способом, кроме снижения нозокомиальных инфекций, смертности, наблюдалась и более отчетливая

35 клиническая эффективность, отразившаяся на функциональном исходе острого церебрального инсульта. В основной группе в подавляющем большинстве случаев выявлялись лишь легкие признаки инвалидизации (2-я степень инвалидизации по Рэнкину), а у пациентов группы сравнения преобладали умеренно выраженные признаки

40 инвалидизации (3-я степень по Рэнкину),  $p_{F1} < 0,05$ .

Как видно из полученных результатов, предложенный нами способ лечения больных

45 острым церебральным инсультом позволяет достичь снижения частоты пневмоний, летальных исходов, способствует восстановлению неврологических функций. Кроме того, предлагаемый способ лечения может успешно использоваться как у больных с ишемическим, так и с геморрагическим типом острого церебрального инсульта.

50 **Формула изобретения**

1. Способ лечения острого церебрального инсульта комплексной терапией, включающий базисную интенсивную терапию, которую проводят до определения типа инсульта, и дифференцированную терапию, которую проводят после определения типа инсульта,

отличающийся тем, что на 4-5 день инсульта в лечебный комплекс включают рекомбинантный интерлейкин-2-ронколейкин, который в виде инъекций по 500000 МЕ вводят подкожно в наружную поверхность здоровой руки.

5 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что рекомбинантный интерлейкин-2-ронколейкин назначают курсом 1-3 инъекции через два-три дня.

10

15

20

25

30

35

40

45

50