



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)

Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2014114122/15](#), 09.04.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.04.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.04.2014

(45) Опубликовано: [20.05.2015](#) Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU242821 С 27.07.2011. RU2062096 С1 20.06.1996. МАРКОВА Т.П. Применение иммуотропных препаратов в комплексном лечении и вакцинации детей с иммунодефицитными состояниями. Автореферат диссертации доктора медицинских наук М., 2011 разделы научная новизна, материал и методы, практические рекомендации. [он-лайн][найден 11.11.2014] (Найдено из Интернет:

[medical-diss.com/medicina/primenenie-immunotropnyh-preparatov-v-rjimpleks ..](http://medical-diss.com/medicina/primenenie-immunotropnyh-preparatov-v-rjimpleks..)). US20120065131 A1 15.03.2012. 20120252720 A1 04.12.2012

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГБОУ ВПО СибГМУ, отдел ИС и В, Зубаревой Н.Г.

(72) Автор(ы):

Щербик Наталья Вениаминовна (RU),  
Юнусов Рамиль Шамилович (RU),  
Староха Александр Владимирович (RU),  
Литвак Максим Михайлович (RU),  
Кологривова Елена Николаевна (RU),  
Плешко Раиса Ивановна (RU),  
Федорова Ольга Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) (RU)

## (54) СРЕДСТВО И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к оториноларингологии. Предложен способ лечения экссудативного среднего отита у детей препаратом «Имунофан» (синтетического гексапептида с иммунорегулирующим действием). На фоне традиционного лечения с применением антигистаминных, муколитических и сосудосуживающих средств, продувания слуховых труб по Политцеру, пневмомассажа барабанных перепонки, лазеротерапии интраназально вводят иммуномодулятор «Имунофан» детям с 3 до 7 лет по схеме: 1 доза (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней, затем по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день (на ночь) ежедневно в течение 14-ти дней и далее снова по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней. Технический результат: способ лечения с применением препарата «Имунофан» не только сокращает сроки лечения, уменьшает вероятность рецидива отита, но также снижает число осложнений и позволяет избежать оперативного вмешательства. 1 ил., 2 табл.

Изобретение относится к области медицины, а именно к оториноларингологии, и может быть применено при лечении экссудативного среднего отита (ЭСО) у детей.

Известен способ лечения экссудативного среднего отита путем применения интраназального спрея мометазона фуората (Назонекс). Введение осуществляют путем забрызгивания в нос по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день в течение одного месяца [16]. Недостатком способа является выраженное иммуносупрессорное действие Назонекса. Являясь аналогом глюкокортикоидных гормонов, Назонекс может быть причиной серьезных побочных эффектов, таких как снижение местного и общего иммунитета. Существует также вероятность нежелательного системного резорбтивного действия на организм [17].

Также известен способ лечения экссудативного среднего отита путем применения интраназального спрея - препарата из лизатов бактерий - ИРС 19. Применяют интраназально, путем аэрозольного введения по 1 дозе в каждый носовой ход 2-5 раз в день до 3-4 недель [2, 3, 10]. Недостатком известного способа является низкий спектр

эффективности (выработка преимущественно антибактериального иммунитета, отсутствие начальной противовирусной активности, необходимость длительного лечения, высокая вероятность рецидивов отита). При использовании лекарственного средства ИРС 19 могут наблюдаться повышение температуры тела до 39°C и выше, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, насморк, кашель [8, 14].

Наиболее близким к заявляемому является способ лечения экссудативного среднего отита путем закапывания в нос иммуномодулятора «Деринат» (дезоксирибонуклеат натрия). Пациентам на фоне введения антибактериальных, муколитических, сосудосуживающих и протеолитических средств в каждую половину носа закапывают по 3 капли 3 раза в день 1.5% раствора дезоксирибонуклеата натрия в течение 2-3 недель [1, 12]. Недостатком этого способа является возможность возникновения индивидуальной непереносимости, обусловленной животным происхождением дезоксирибонуклеата натрия (из молок осетровых и лососевых рыб), что ограничивает его применение у определенного контингента пациентов. При инъекциях Дерината возможна лихорадка до 37,2-37,3°C, наблюдаются боль, инфильтрация и клоническое подергивание мышц [4].

Новый технический результат - повышение эффективности лечения экссудативного среднего отита за счет выраженного снижения рецидивирования и числа осложнений.

Еще один технический результат - расширение арсенала лекарственных средств для лечения экссудативного среднего отита у детей.

Для достижения технического результата в способе лечения экссудативного среднего отита у детей, включающем традиционную фармакотерапию, продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонок, лазеротерапию и интраназальное введение иммуномодулятора, в качестве иммуномодулятора вводят препарат «Имунофан» по 50 мкг в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней, затем по 50 мкг в каждую половину носа 1 раз в день на ночь, ежедневно, в течение 14-ти дней и далее по 50 мкг в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней.

Препарат «Имунофан» (ООО Научно-производственное предприятие «Бионокс», Москва), регистрационный номер: ЛС-002646 от 29.12.2006 г., синтетический гексапептид, относящийся к группе иммуномодулирующих средств. Обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Усиливает антиоксидантную защиту организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферрина, активности каталазы, нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением продукции медиаторов воспаления. Также активизирует фагоцитоз и гибель внутриклеточных бактерий и вирусов, восстанавливает нарушенные показатели клеточного и гуморального иммунитета, усиливает продукцию специфических антител, стимулирует образование IgA при его врожденной недостаточности. Препарат разрешен к местному использованию и выпускается в виде дозированного назального спрея, доступен в употреблении, безопасен [14].

Известно применение препарата «Имунофан» при лечении больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Больным дополнительно к традиционному лечению внутримышечно вводился 1 мл 0,005% раствора Имунофана 1 раз в сутки, с интервалом через день, 7 инъекций на курс лечения [6, 7].

Препарат «Имунофан» используется также при лечении больных с оппортунистической инфекцией. Имунофан вводят больным внутримышечно по 1,0 мл (0,05 мг) один раз через двое суток - 5 инъекций, затем один раз через четверо суток - 5 инъекций [5].

Известно применение препарата «Имунофан» при лечении часто болеющих детей. Больным дополнительно к базовой терапии назначали внутримышечно по 0,5 мл 0,005% раствора через день, 10 инъекций [9, 13].

Анализ источников информации показал, что препарат «Имунофан» при лечении заболеваний среднего уха у детей не применялся, отсутствуют сведения о его влиянии на течение ЛОР-патологии у детей.

Предлагаемый нами способ осуществляют следующим образом.

На фоне традиционного лечения с применением антигистаминных, муколитических и сосудосуживающих средств, продувания слуховых труб по Политцеру, пневмомассажа барабанных перепонок и лазеротерапии, интраназально вводят препарат «Имунофан» детям с 3 до 7 лет по схеме: 1 доза (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней, затем по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день (на ночь) ежедневно в течение 14-ти дней и далее снова по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней.

Интраназальный способ введения препарата является доступным, нетравматичным, что очень важно при лечении детей.

Необходимость использования препарата «Имунофан» связана с тем, что ЭСО

является хроническим заболеванием среднего уха, сопровождающимся выраженным снижением местного врожденного иммунитета. В связи с этим кратковременные курсы приема иммуномодулирующих препаратов не всегда оправданы. Общепринятой является точка зрения, когда при заболеваниях среднего уха иммуномодуляторы назначаются длительными курсами, так, например, рибомунил по схеме применяется до 6 месяцев, бронхо-мунал - до 3 месяцев [14, 15].

В течение первых 7 дней приема препарата происходит активная ответная реакция организма, усиливаются фагоцитарно-макрофагальные реакции неспецифического звена иммунитета. Учитывая это, использование препарата при ЭСО менее 7 дней нецелесообразно ввиду недостаточности времени для развития адекватного ответа врожденного иммунитета. Дальнейшее использование препарата необходимо для стабилизации работы иммунной системы, восстановления нарушенных показателей клеточного и гуморального звена, увеличения продукции специфических антител. Выбор данной схемы лечения обусловлен также трехфазностью фармакологического действия Имунофана, удлиняющего его терапевтический эффект до 4-х месяцев [7, 14].

Новое свойство препарата при лечении экссудативных средних отитов у детей было обнаружено в результате анализа результатов клинических наблюдений.

Режим способа также основан на анализе данных клинических исследований, проведенных на базе ТФ ФГБУ «Научно-клинического центра оториноларингологии» при лечении 40 больных детей в возрасте от трех до семи лет с хроническим экссудативным средним отитом (ХЭСО).

Путем рандомизации все пациенты были разделены на две равные группы: контрольную (пациенты, не получавшие иммунокоррекцию) и основную (пациенты, пролеченные с использованием иммунокоррекции). Пациенты контрольной группы получали традиционное лечение: антигистаминные (эриус), муколитические (АЦЦ), сосудосуживающие (адрианол) средства, механотерапию (продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонок), лазер в нос и эндауральный электрофонофорез с 3% KI. Пациентам основной группы дополнительно к традиционному лечению вводился интраназальный спрей Имунофан по схеме: 1 доза (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней, затем по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день (на ночь) ежедневно в течение 14-ти дней и далее снова по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней.

Оценка клинического выздоровления больных в обеих группах проводилась по следующим критериям: отсутствие заложенности в ухе, нормализация отомикроскопической картины, улучшение порогов слухового восприятия по данным аудиометрии и восстановление вентиляционной функции слуховой трубы.

Наряду с общеклиническим обследованием было проведено цитохимическое и цитологическое обследование до и после лечения: определяли содержание миелопероксидазы в нейтрофилах периферической крови в мазках, окрашенных по методу Gracham-Knoll, а также проводили оценку степени деструкции эпителия слизистой оболочки полости носа по назальным мазкам.

Результаты исследования

При анализе данных тональной пороговой аудиометрии оценивался средний порог проведения звуков на 4 речевых частотах: 0,5; 1; 2 и 4 кГц. Средний порог воздушного проведения на речевых частотах у пациентов обеих клинических групп до начала терапии составлял  $32,38 \pm 4,28$  дБ. Повторное аудиологическое обследование проводилось на 30-е сутки.

Улучшение слуха, отражающее динамику заболевания в зависимости от схемы лечения, представлено в таблице 1. Межгрупповой анализ аудиометрических показателей у больных ХЭСО позволил получить статистически значимые ( $P < 0,05$ ) различия на 30-е сутки, свидетельствующие о более быстрой положительной динамике слуха на фоне иммунокоррекции в сравнении с контрольной группой.

По данным тимпанометрии у пациентов с иммунокоррекцией на 30-е сутки значительно улучшилась проходимость слуховой трубы у 85% пациентов (17 детей). В группе больных, не получавших «Имунофан», улучшение было зарегистрировано в 35% случаев (7 детей) ( $P < 0,05$ ), а у трех пациентов в конце месяца наблюдения определялся экссудат в барабанной полости, что подтверждалось тимпанограммой типа В.

Цитологическое и цитохимическое обследование, проведенное до начала консервативного лечения, показало, что для пациентов обеих клинических групп характерны сходные изменения параметров: преобладание клеток со II и III степенью деструкции эпителиоцитов, низкое содержание миелопероксидазы в нейтрофилах периферической крови.

На фиг.1 представлена эпителиограмма назальных мазков у детей с ЭСО, получавших лечение по разным схемам.

Исследование показало, что в мазках со слизистой оболочки полости носа в группе детей, принимавших базисную схему лечения, через месяц наблюдается усиление

деструктивных изменений в эпителиальных клетках. Это выразалось в увеличении числа эпителиоцитов с выраженными повреждениями (фиг. 1), что свидетельствует о сохранении пониженной стойкости эпителиального пласта после курса базисной терапии. Анализ результатов исследования детей, получавших в составе базисной терапии «Имунофан», выявил преобладание среди эпителиоцитов слабо поврежденных эпителиальных клеток и уменьшение числа клеток с выраженными признаками деструкции (фиг. 1), что свидетельствует о восстановлении целостности эпителиального покрова.

Исследование содержания миелопероксидазы в нейтрофилах периферической крови показал снижение этого показателя в обеих клинических группах до лечения, по сравнению со здоровыми детьми (табл. 2). Применение традиционной схемы лечения не привело к восстановлению функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. Терапия с применением имунофана приводила к существенному увеличению содержания миелопероксидазы в нейтрофилах крови в ранние периоды наблюдения (1 месяц). Через 3 месяца после лечения этот показатель снижался, но сохранял более высокие значения (на 20%) по сравнению с группой сравнения (табл. 2).

Дальнейшее наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6 месяцев. У 6 (30%) пациентов I группы в данный период возник рецидив заболевания, тогда как у пациентов II группы, получавших иммунокорректирующую терапию, рецидивов не возникало.

Следующие клинические примеры демонстрируют эффективность способа.

Пример 1. Больная М., 6 лет, поступила с жалобами на заложенность, снижение слуха с обеих сторон. Из анамнеза: на фоне частых ОРЗ мама стала замечать, что ребенок переспрашивает и жалуется на заложенность в ушах и периодическое чувство переливания жидкости в ушах. ЛОР-врачом поликлиники назначено лечение: антибактериальная терапия, секретолитическая терапия, сосудосуживающие капли в нос, механотерапия, физиолечение. Эффект незначительный, больная направлена на госпитализацию в ЛОР отделение с диагнозом двусторонний хронический экссудативный средний отит.

Назначено лечение согласно предлагаемому способу: муко-, секретолитики, механотерапия (продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонок), интраназальное введение Имунофана по схеме: 1 доза (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней, затем по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день (на ночь) ежедневно в течение 14-ти дней и далее снова по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней.

На девятые сутки жалоб не предъявляет, слух восстановился. При отомикроскопии барабанная перепонка нормальной окраски, опознавательные знаки четкие. По данным аудиометрии пороги слуха в пределах нормы. Произошла нормализация давления в среднем ухе и восстановилась подвижность барабанной перепонки (тимпанограмма А). В период наблюдения до полугода рецидива заболевания не возникало.

Пример 2. Больной Ф., 5 лет, поступил в ЛОР клинику с диагнозом двусторонний хронический экссудативный средний отит. Из анамнеза: 4 месяца назад в условиях детского ЛОР отделения проводилось лечение по поводу двустороннего острого экссудативного среднего отита - антибактериальная терапия, сосудосуживающие капли в нос, муко-, секретолитики, механотерапия (продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонок). Выписан в удовлетворительном состоянии, жалоб не предъявлял, слух восстановился. Месяц назад стал вновь отмечать заложенность в ушах, позже появились треск, ощущение переливания жидкости и шум в ушах.

При отомикроскопии: барабанные перепонки мутные с желтоватым оттенком, отмечается уровень жидкости в барабанной полости с обеих сторон. По данным аудиометрии двусторонняя кондуктивная тугоухость I-II степени. Тимпанограмма тип В с обеих сторон - наличие жидкости в среднем ухе.

Назначено лечение согласно предлагаемому способу муко-, секретолитики, механотерапия (продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонок), интраназальное введение «Имунофана» по схеме: 1 доза (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней, затем по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день (на ночь) ежедневно в течение 14-ти дней и далее снова по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней.

При дальнейшем наблюдении субъективно на десятые сутки слух значительно улучшился, шум и переливание в ушах прекратились. Отоскопически барабанная перепонка нормальной конфигурации. На момент выписки нормальная податливость звукопроводящего аппарата (типы А), аудиометрические данные в пределах нормы. При дальнейшем наблюдении за пациентом в течение 6 месяцев рецидива заболевания

не было.

Таким образом, оценка параметров клинического выздоровления обследованных нами пациентов подтверждает, что местное применение синтетического иммуномодулятора «Имунофан» является эффективным подходом при лечении экссудативного среднего отита.

Преимущества заявляемого способа заключаются в следующем: способ прост, имеет высокую эффективность при консервативном лечении экссудативных средних отитов у детей. Применение иммунокоррекции с использованием предложенной схемы назначения препарата «Имунофан» сокращает сроки лечения, уменьшает вероятность рецидива, что связано, в том числе, с ускорением репаративных процессов и восстановлением функциональной активности нейтрофилов. Своевременно проведенное лечение ЭСО с местным применением иммуномодулятора зачастую позволяет избежать оперативного вмешательства. Отсутствие нежелательных эффектов при использовании препарата «Имунофан» у всех обследованных свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности применения препарата у детей.

В таблице 1 показана динамика основных показателей слуховой функции в процессе лечения хронического экссудативного среднего отита, дБ ( $M \pm m$ ) ( $M$  - среднее значение;  $m$  - ошибка выборочной средней;  $P$  - уровень значимости различий при сравнении с контрольной группой на 30-е сутки после лечения; средний порог слуха - средний порог проведения звуков на 4-х речевых частотах: 0,5; 1; 2 и 4 кГц).

[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)

В таблице 2 показано содержание миелопероксидазы в нейтрофилах периферической крови у детей с хроническим ЭСО, лечившихся по разным схемам,  $Me (Q_1-Q_3)$  (статистическая значимость по сравнению с контролем  $p \leq 0,05$ ; СЦК - средний цитохимический коэффициент; Б - базовая терапия; И - консервативное лечение с имунофаном).

[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)

#### Источники информации

1. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 736 с.
2. Гарашенко Т.И. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей. // Российская оториноларингология. - 2007. - №5 (30). - С. 156-163.
3. Гунчиков М.В. Иммунопрепарат ИРС-19 в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Гунчиков М.В., Винников А.К. // Вестник оториноларингологии. - 2001. №1.- С. 40-42.
4. Каплина Э.Н., Чернова В.Н. Применение Дерината в хирургии: пособие для практикующих врачей. Тверь: Триада, 2008. 64 с.
5. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях / Караулов А.В. // Лечащий врач.- 2000. №5-6. - С. 28-29.
6. Караулов А.В. Новая концепция развития бронхиальной астмы: иммунологические и генетические аспекты // Практикующий врач. 1998, №12, - с. 3-4.
7. Караулов А.В., Сокуренок С.И. Имунофан: непосредственные и отдаленные результаты лечения больных хроническим бронхитом // Медикал Маркет. 2000. №34. С. 21-24.
8. Кладова О.В. с соавт. Клинико-патогенетическое обоснование применения ИРС-19 у детей с бронхолегочными заболеваниями // Вопросы совр. педиатрии. 2002, №3, с. 36-39.
9. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г., Тутельян А.В., Данилина А.В. Имунофан - регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / Под ред. Покровского В.И. - М., ПРАМИНКО, 1998.
10. Лучихин Л.А. Возможности использования препарата ИРС-19 в

оториноларингологии / Лучихин Л.А., Полякова Т.С., Гуров А.В. // Вестник оториноларингологии. 2001. - №3. - С. 21-24.

11. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 960 с.

12. Савенко И.В., Бобошко М.Ю., Лопотко А.И., Цвылева И.Д. Экссудативный средний отит. СПб.: Диалог, 2010. 80 с.

13. Сенцова Т.Б., Ревякина В.А. Современные иммуномодуляторы в практике педиатра // Российский аллергологический журнал. Сб. статей «Часто болеющие дети». Materia medica. М., 2006, С. 41-43.

14. Справочник «Регистр лекарственных средств России». РЛС - 2012 г.

15. Юшков В.В., Юшкова Т.А. Рациональное использование иммуномодуляторов у детей // Лечащий врач. - 2009. - №4. - С. 55-60.

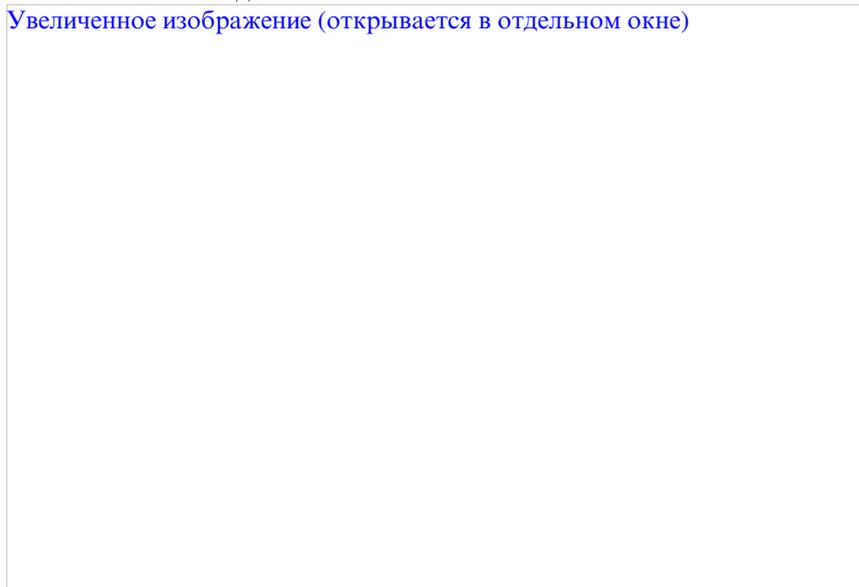
16. Butler C.C., van der Voort J.H. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. // Cochrane Database Syst. Rev. - 2006. - Vol.3. - (CD001935).

17. Cengel, M.U. Akyol. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy.// International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. - 2006. - Vol.70. - 639-645.

#### Формула изобретения

Способ лечения экссудативного среднего отита у детей, включающий традиционную фармакотерапию, продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонки, лазеротерапию и интраназальное введение иммуномодулятора, отличающийся тем, что вводят препарат «Имунофан» по схеме: 1 доза 50 мкг в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней, затем по 1 дозе 50 мкг в каждую половину носа 1 раз в день на ночь ежедневно в течение 14-ти дней и далее снова по 50 мкг в каждую половину носа 2 раза в день ежедневно в течение 7-ми дней.

[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)



#### ИЗВЕЩЕНИЯ

**ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе**

Дата прекращения действия патента: **10.04.2016**

Дата публикации: [10.12.2016](#)