



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56728 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/70 (2011.01)
A61K 35/76 (2011.01)
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

1

(21) u201008298
(22) 05.07.2010
(24) 25.01.2011
(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.
(72) ФЕЩЕНКО ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, ПАРХОМЕНКО
НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, ПРИМУШКО НАТА-
ЛІЯ АНДРІЇВНА, РОЛІК ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИ-
РІВНА, КУРИК ЛЕСЯ МИХАЙЛІВНА, ТУРЧИНА
ІННА ПЕТРІВНА
(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ

2

Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ"

(57) Спосіб профілактики загострень бронхіальної астма, що полягає у застосуванні інгаляційного кортикостероїдного препарату та бета-2-агоністу короткої дії, який **відрізняється** тим, що одразу після закінчення курсу лікування загострення захворювання додатково протягом 30 днів щодня призначають інтраназально піобактеріофаг та внутрішньом'язово циклоферон у фармакопейно припустимих дозах та режимі.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, насамперед до пульмонології, та може бути використана для профілактики загострень бронхіальної астма.

На сьогоднішній день активно постало питання зміни перебігу бронхіальної астма (БА) під впливом постійного застосування інгаляційних кортикостероїдних препаратів як підтримуючої базисної терапії хворих, що призводить до ослаблення місцевого імунного захисту дихальних шляхів. Це може призводити до розмноження мікроміцетів і бактеріальної мікрофлори, сприяти зростанню респіраторних інфекцій, що на певному етапі може погіршувати перебіг захворювання, зближати перебіг БА та хронічного обструктивного захворювання легень.

Встановлено, що у 86,1 % хворих в стадії загострення БА визначається колонізація дихальних шляхів патогенними бактеріями та мікроміцетами. У 57,8 % обстежуваних спостерігається масивна колонізація двома збудниками (*Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*), у 34,8 % середнього ступеня та у 7,4 % хворих на БА в стадії загострення не було виявлено росту мікроорганізмів у верхніх та нижніх дихальних шляхах (див. Фещенко Ю.І. Особливості колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму [Текст] /Ю.І. Фещенко [та інші] //Астма та алергія. - 2010. - № 2. - С. 8-10).

В анамнезі у обстежуваних із високим ступенем колонізації дихальних шляхів двома збудниками (*Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*), кількість загострень БА на рік в середньому становила до $(2,8 \pm 0,6)$ випадків на рік, у пацієнтів із ростом тільки одного збудника, кількість загострень БА на рік достовірно не відрізнялась і становила в середньому до $(2,6 \pm 0,6)$ випадків на рік, кількість загострень БА на рік в групі із відсутністю росту мікрофлори достовірно відрізнялась і становила $(1,5 \pm 0,4)$ випадки на рік.

Тому дуже важливим є розробка та впровадження нових методів профілактики загострень БА, що покращить якість життя хворих.

Пошук нових способів профілактики загострень бронхіальної астма проводиться в різних напрямках, які пов'язані із:

- розробкою нових фармакологічних засобів та методів проведення базисної терапії хворих на БА (див. Пат. 42533 А Україна, МПК⁷ А 61 В 5/00, А 61 В 5/091, А 61 В 5/093, А 61 К 38/00, А 61 К 38/22, 2001);

- розробкою методів лікування із застосуванням імуномодуляторів (див. Пат. 2207143 Російська Федерація, МПК⁷ А 61 К 35/78, А 61 К 9/20, А 61 К 33/30, А 61 К 33/06, 2003);

- використанням не медикаментозних засобів (фізіотерапевтичні методи, спелеотерапія, валкіотерапія, психотерапія та ін.) (див. Пат. 24142 Україна, МПК⁸ А 61 М 13/00, А61Р 11/06, 2007);

(19) UA (11) 56728 (13) U

- застосуванням антимікробної терапії, а також з активною антибактеріальною та антифунгальною терапією при запаленні слизової бронхів (див. Pat. appl. 20050277602 US, IPC⁷ A61K 031/704, A 61K 031/573, 2005);

- застосуванням протибактеріальних вакцин (див. Пат. 2121382 Российская Федерация, МПК⁶ A 61N 1/36, A 61 N 39/00, 1998);

- застосуванням засобів, які сприяють знищенню персистуючих у дихальних шляхах вірусів, бактерій (наприклад, фізіотерапевтичних) (див. Пат. 2289440 Российская Федерация, МПК⁸ A 61 N 1/30, A 61 K 33/30, A 61 K 33/34, A 61 K 33/38, A61P 11/06, 2006).

Як прототип обраний спосіб профілактики загострень бронхіальної астми шляхом інтраназально-підшкірного, підшкірного та інтраназально-орального введення вакцини (ВП-4), яка складається з бактеріальних антигенів та діє за рахунок синтезу в організмі людини протимікробних антитіл, на фоні стандартної базисної терапії ремісії (див. Егорова Н.Б. Итоги экспериментального и клинического изучения поликомпонентной вакцины из антигенов условно патогенных микроорганизмов /Н.Б. Егорова [и др.] //Журн. микробиол. - 1997. - № 6. - С. 96-101).

Але недоліком даного способу є те, що вакцина складається із антигенів бактерій, що можуть викликати негативні алергічні реакції з боку організму. Крім того, проведення лікувальної процедури потребує спеціально підготовленого медичного персоналу, наявності окремого приміщення для роботи із вакцинами, тощо.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб профілактики загострень бронхіальної астми, в якому шляхом застосування імуномодулятору та піобактеріофагу на тлі базисної терапії періоду ремісії досягається покращання показників системного імунітету, а також елімінація патогенної мікрофлори верхніх дихальних шляхів, що призводить до зменшення частоти виникнення загострень захворювання, а отже покращання контрольованості захворювання та якості життя даної категорії хворих.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі профілактики загострень бронхіальної астми, що полягає у застосуванні інгаляційного кортикостероїдного препарату та бета-2-агоністу короткої дії, згідно корисної моделі, одразу після закінчення курсу лікування загострення захворювання додатково протягом 30 днів щодня призначають інтраназально піобактеріофаг та внутрішньом'язево циклоферон у фармакопейно припустимих дозах та режимі.

Даний спосіб ґрунтується на основі вивчення нових даних щодо ролі мікрофлори, яка колонізує дихальні шляхи хворих на БА, у виникненні загострень хвороби на тлі застосування інгаляційних кортикостероїдних засобів.

Піобактеріофаг полівалентний (Pyobacteriophagum polyvalentum) - новий лікарський препарат, що має здатність специфічно лізувати відповідні фагу мікроорганізми (реєстраційний № 163/09-300200000 від 30.10.2009 р., дійсний до 30.05.2013 р.). Експериментально доведено,

що препарат є ефективним для профілактики та лікування різних форм гнійно-запальних і ентеральних захворювань, викликаних чутливими збудниками (гнійно-запальних захворювань вуха, горла, носа, дихальних шляхів, легень і плеври; хірургічних, уrogenітальних і ентеральних інфекцій; генералізованих септичних захворювань, у т.ч. гнійно-септичних захворювань немовлят і дітей грудного віку). Піобактеріофаг полівалентний рідкий являє собою суміш стерильних фільтрів фаголізатів стафілококів, стрептококів (у т.ч. ентерококів), ешеріхій коли, протей (мірабіліс і вульгаріс), псевдомонас аеругіноза та клебсієли пневмонії. Піобактеріофаг полівалентний рідкий має вигляд прозорої рідини з жовтуватим або зеленуватим відтінком. Відрізняється найбільш високим ступенем очищення від бактеріальних метаболітів. Піобактеріофаг полівалентний застосовується залежно від характеру вогнища інфекції: у вигляді полоскань, зрошень, примочок, для введення в порожнину ран, черевну, плевральну порожнину, порожнину абсцесів, обколювання флегмон, для введення в порожнину носа, пазух носа, порожнину середнього вуха, сечового міхура, матки, піхви. Крім того, препарат приймають через рот, вводять через зонд, а також застосовують у вигляді високих клізм. Тривалість курсу лікування полівалентним піобактеріофагом від 5 до 15 днів; застосовують 1-3 рази на день. Кількість препарату, що використовується для лікування, визначається індивідуально. Можливе проведення повторних курсів лікування. Основними протипоказаннями до застосування є індивідуальне неприйняття препарату Піобактеріофаг полівалентний. Застосування Піобактеріофага полівалентного не виключає використання інших антибактеріальних і протизапальних препаратів.

Інший препарат, що застосовується у лікувальній схемі - Циклоферон, (N-(1-дезоксидіглюцинол-1-іл)N-метил амоній-10-метилкарбоксилата 9-акридону) (реєстраційний № UA/7671/02/01 від 15.02.2008 р.), є низькомолекулярним індуктором інтерферону, що визначає широкий спектр його біологічної активності (протівірусної, імуномодуючої, протизапальної, антипроліферативної, протипухлинної). Експериментально доведено, що препарат індукує високі титри альфа-, бета- та гама-інтерферону в органах і тканинах, що містять лімфоїдні елементи (слизова оболонка тонкого відділу кишечника, селезінка, печінка, легені), проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Імуномодуючий ефект циклоферону виражається в активації фагоцитозу, природних кілерних клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів і корекції імунного статусу організму при імунодефіцитних станах різного походження. Циклоферон ефективний відносно вірусів кліщового енцефаліту, грипу, гепатиту, герпесу, цитомегаловірусу, вірусу імунодефіциту людини, різних ентеровірусів (пряма та/або опосередкована дія). Підсилює ефект антибіотикотерапії при кишкових інфекціях. Також встановлена ефективність препарату в комплексній терапії гострих і хронічних бактеріальних інфекцій (нейроінфекції, хламідіозу, бронхітів, пневмонії, післяопераційних ускладнень,

урогенітальних інфекцій, виразкової хвороби) як компонента імунотерапії. Циклоферон виявляє ефективність при ревматичних та системних захворюваннях сполучної тканини завдяки пригніченню аутоімунних реакцій та протизапальній і знеболюючій дії. Препарат має антиканцерогенну й антиметастатичну дію, через активацію імунного захисту організму, перешкоджаючи утворенню пухлин. Препарат добре проникає у кров з місця введення, циркулює в організмі у вільному і/або зв'язаному з білками стані. Через 2 години концентрація циклоферону у сироватці крові знижується в 10 разів, слідові кількості визначаються через 48-72 години. Після цього часу препарат у сироватці не визначається. Циклоферон виводиться переважно нирками.

В доступній нам літературі даних про застосування комбінації препаратів Піобактеріофаг та Циклоферон для профілактики загострень бронхіальної астми незалежно від ступеня перебігу захворювання немає.

Спосіб здійснюють таким чином.

Одразу після закінчення курсу лікування загострення захворювання хворим на бронхіальну астму призначають препарат Піобактеріофаг по 2 краплі в ніс 3 рази на добу протягом 30 днів та препарат Циклоферон внутрішньом'язево по 250 мг 1 раз на добу 2 дні, а потім на 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 24, 26, 28 добу. Всі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду ремісії, що включала застосування інгаляційного кортикостероїдного препарату, а також бета-2-агоністу короткої дії для купування симптомів астми.

Усім хворим проводили дослідження по визначенню характеру колонізуючої мікрофлори носа, зів та верхніх дихальних шляхів у стадії загострення та двічі протягом періоду ремісії. Також враховувалась функція зовнішнього дихання в динаміці, проводилось дослідження імунологічних показників, а саме: кількість пан-Т-клітин ($CD3^{+}$ -Лф), відносний вміст субпопуляцій Т-хелперів/індукторів ($CD4^{+}$ -Лф) і Т-супресорів/кілерів ($CD8^{+}$ -Лф), відносна та абсолютна чисельність природних кілерів ($CD16^{+}$ - Лф), $CD22^{+}$, визначення вмісту імуноглобулінів Ig A, Ig M, Ig G, Ig E та рівню ЦІК (циркулюючих імунних комплексів). Також анамнестично досліджувалась частота виникнення загострень протягом 3 років до початку участі хворого у дослідженні та протягом 3 років після проведеного лікування.

Наводимо конкретні приклади застосування способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

Хвора О., жінка 46 років, історія хвороби № 174, поступила у відділення бронхообструктивних захворювань легень ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України" з діагнозом: бронхіальна астма, персистуюча, III ст., перебіг середньої тяжкості, фаза загострення. ВН II.

Хворі більше 15 років. Визначає виникнення хвороби після контакту з кішками та домашнім пилом. Останні 5 років зв'язує виникнення загострень із холодною порою року, простудою. Останнє загострення було 6 місяців тому. Протягом остан-

ніх 2 років приймає фліксотид 1000 мкг/добу. Було встановлено масивну колонізацію верхніх дихальних шляхів патогенними мікроміцетами та бактеріями. Із харкотиння було висіяно *Staphylococcus aureus* (високий ступінь обсіменіння 10^9) у поєднанні із масивною колонізацією верхніх дихальних шляхів *Streptococcus viridans* (високий ступінь обсіменіння 10^6) та *Candida albicans* (високий ступінь обсіменіння 10^5). Також *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* були висіяні із носа та зів.

Об'єм форсованого видиху за 1 секунду складав 64,8 %, форсована життєва ємкість легень становила 73,69 %, пікова швидкість видиху 71,25 %, відношення обсягу форсованого видиху за 1 секунду до форсованої життєвої ємкості легень 43,86 %.

Зрушення в Т - системі імунітету свідчили про її виснаження. Загальний вміст лімфоцитів був 3,63 г/л, (здорові особи ($2,18 \pm 0,1$) г/л). Вміст $CD3^{+}$ -Лф становив 35,1 %, здорові особи ($65,0 \pm 1,4$) %, рівень $CD4^{+}$ -Лф був значно знижений - до 19,3 %, здорові особи ($38,0 \pm 1,3$) %. Вміст $CD8^{+}$ -Лф також був знижений до 19,47 %, здорові особи ($28,6 \pm 0,1$) %. Вміст $CD16^{+}$ -Лф був низьким - до 15,1 %, здорові особи ($20,1 \pm 1,2$) %.

Спостерігалось зростання рівня $CD22^{+}$ до 0,65 г/л, (здорові особи ($0,45 \pm 0,04$) г/л), також відбувалось зростання рівнів: Ig A до 2,73 г/л, здорові особи ($2,04 \pm 0,20$) г/л, Ig M до 1,68 г/л, здорові особи ($1,45 \pm 0,10$) г/л, Ig G до 15,3 г/л, здорові особи ($9,30 \pm 0,30$) г/л, та значне зростання рівня Ig E до 322 г/л, здорові особи ($98,5 \pm 19,1$) г/л. Рівень ЦІК був підвищений і становив 125 у. о., здорові особи ($90,10 \pm 12,40$) у. о.

Анамнестично загострення за останні 3 роки становили 3 рази на рік, із призначенням курсу пероральних/парентеральних кортикостероїдних препаратів.

Хворій на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості призначили препарат «Іммуновак ВП-4» згідно рекомендованим схемам лікування

- 1 день-1 крапля в кожен ніздрю інтраназально,

- 2-день - 2 краплі (1+1) в кожен ніздрю,

- 3 день - 4 краплі (2+2) в кожен ніздрю,

- 5 день - 0,05 мл підшкірно під лопатку,

- 9 день - 0,1 мл підшкірно під лопатку,

- 13, 17, 21 день - 0,2 мл під лопатку.

Після проведеного курсу профілактики хвора повторно пройшла обстеження. Було встановлено наступне: із харкотиння було висіяно *Staphylococcus aureus* (середній ступінь обсіменіння 10^4) у поєднанні із незначною колонізацією верхніх дихальних шляхів *Streptococcus viridans* (низький ступінь обсіменіння 10^2) та *Candida albicans* (низький ступінь обсіменіння 10^2). *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* із носа та зів не висівались.

Об'єм форсованого видиху за 1 секунду складав 71,5 %, форсована життєва ємкість легень становила 81,5 %, пікова швидкість видиху 93,2 %, відношення обсягу форсованого видиху за 1 секунду до форсованої життєвої ємкості легень 72,1 %

Спостерігалось покращання показників гуморальної та клітинної ланки імунітету. Абсолютний

вміст пан-Т-клітин (CD3⁺-Лф), відносний вміст субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4⁺-Лф) і Т-супресорів/кілерів (CD8⁺-Лф) були зниженими, відносно норми, проте у порівнянні із початком лікування спостерігалась значна позитивна динаміка, що характеризувалась зростанням відносної та абсолютної чисельності природних кілерів (CD16⁺ - Лф). Загальний вміст лімфоцитів становив 2,78 г/л. Вміст CD3⁺-Лф становив 55,0 %, підвищився вміст CD4⁺-Лф до 28 % та CD8⁺-Лф до 22 %. Вміст CD16⁺-Лф практично не змінився і становив 17 %. Спостерігалось зниження рівня CD22⁺ до 0,55 г/л, також відбувалось зменшення рівнів: Ig A - 2,04 г/л, Ig M - 1,52 г/л, Ig G - 10,3 г/л та Ig E - 125 г/л. Рівень ЦІК дещо знизився у порівнянні із початком лікування і становив 100 у. о. Загострення за останні 3 роки спостереження складали в середньому 1,8 рази на рік, доза кортикостероїдного препарату залишалась незмінною. Госпіталізація була 1 раз за 3 роки, в той же час до проведеного курсу лікування хвора планово госпіталізувалась 1-2 рази на рік.

Таким чином, внаслідок проведеного курсу профілактики було досягнуто:

- зменшення анамнестично частоти загострень захворювання;
- зменшення кількості госпіталізацій на рік;
- стабілізація отримуваної дози кортикостероїдного препарату;
- зменшення масивності колонізації патогенною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів до низького рівня;
- елімінація патогенної мікрофлори із носа та зівів.

Але застосоване лікування призвело до виникнення небажаних явищ - закладеність носа та чхання після інтраназального введення препарату.

Приклад 2 (за способом, що заявляється).

Хвора Т., жінка 26 років, історія хвороби № 2154, поступила у відділення бронхообструктивних захворювань легень ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України" з діагнозом: бронхіальна астма, персистуюча, II ст., середнього ступеня тяжкості, фаза загострення. ВН II.

Хворіє протягом 4 років. Визначає виникнення хвороби після контакту із котами, яких утримує вдома. Останнє загострення було 4 місяці тому. Протягом останнього року постійно приймає будесонід 1000 мкг/добу. Було встановлено колонізацію верхніх дихальних шляхів патогенними мікроміцетами та бактеріями. Із мокроти було висіяно *Staphylococcus aureus* (середній ступінь обсіменіння 10⁶) у поєднанні із колонізацією верхніх дихальних шляхів *Streptococcus viridans* (середній ступінь обсіменіння 10⁵) та *Candida albicans* (середній ступінь обсіменіння 10⁵). Також *Staphylococcus aureus* був висіяний із носа та зівів.

Об'єм форсованого видиху за 1 секунду складав 69,5 %, форсована життєва ємкість легень становила 71,3 %, пікова швидкість видиху 65,3 %, відношення обсягу форсованого видиху за 1 секунду до форсованої життєвої ємкості легень 76,2 %.

Загальний вміст лімфоцитів становив 3,52 г/л. Вміст CD3⁺-Лф становив 34 %, рівень CD4⁺-Лф

був знижений до 20 %. Вміст CD8⁺-Лф також був знижений до 19 %. Вміст CD16⁺-Лф був низьким - до 16 %. Спостерігалось зростання рівня CD22⁺ до 0,4 г/л, також відбувалось зростання вмісту Ig A - 3,2 г/л, Ig M - 1,8 г/л, Ig G - 11,5 г/л, Ig E - 190 г/л. Рівень останнього був значно підвищеним. Рівень ЦІК був також підвищений і становив 115 у. о. Анамнестично загострення за останні 3 роки становили 2 рази на рік, із призначенням курсу пероральних/парентеральних кортикостероїдних препаратів.

Хворій одразу після проведеного стаціонарного лікування загострення захворювання було призначено курсом Піобактеріофаг по 2 краплі в ніс 3 рази на добу протягом 30 діб та препарат Циклоферон внутрішньом'язево по 250 мг 1 раз на добу 2 дні, а потім на 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 24, 26, 28 добу на тлі стандартної базисної терапії періоду ремісії, що включала застосування інгаляційного кортикостероїдного препарату, а також бета-2-агоністу короткої дії для купування симптомів астми.

Після проведеного курсу профілактики хвора повторно пройшла обстеження. Було встановлено наступне: із харкотиння було висіяно *Staphylococcus aureus* (низький ступінь обсіменіння 10²) у поєднанні із незначною колонізацією верхніх дихальних шляхів *Streptococcus viridans* (низький ступінь обсіменіння 10³) та *Candida albicans* (низький ступінь обсіменіння 10²). *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* із носа та зівів не висіли.

Об'єм форсованого видиху за 1 секунду складав 75,4 %, форсована життєва ємкість легень становила 80,5 %, пікова швидкість видиху 97,2 %, відношення обсягу форсованого видиху за 1 секунду до форсованої життєвої ємкості легень 78,7 %.

Спостерігалось покращання показників гуморальної та клітинної ланки імунітету. Загальний вміст лімфоцитів становив 4,97 г/л, здорові особи (2,18±0,1) г/л. Вміст CD3⁺-Лф становив 57 %, здорові особи (65,0±1,4) %, відбувалось зростання вмісту CD4⁺-Лф до 27,0 % здорові особи (38,0±1,3) % та CD8⁺-Лф до 23,0 % здорові особи (28,6±0,1) %. Відсоток клітин CD16⁺-Лф становив 18,0 %, здорові особи (20,1±1,2) %. Спостерігалось зниження рівня CD22⁺ до 0,50 г/л, здорові особи (0,45±0,04) г/л, а також спостерігалось зменшення рівнів: Ig A - 2,02 г/л, здорові особи (2,04±0,20) г/л, Ig M - 1,42 г/л, здорові особи (1,45±0,10) г/л, Ig G - 9,5 г/л, здорові особи (9,30±0,30) г/л та Ig E - 90 г/л, здорові особи (98,5±19,1) г/л. Рівень ЦІК зменшився у порівнянні із початком лікування, і становив 91 у. о., здорові особи (90,10±12,40) у. о.

Після проведеного курсу профілактики за способом, що заявляється, за 3 роки спостереження, загострення складали в середньому 1,8 рази на рік, доза кортикостероїдного препарату не змінилась. Госпіталізація була 1 раз за 3 роки, в той же час до проведеного курсу лікування хвора планово госпіталізувалась 1-2 рази на рік.

Таким чином, внаслідок проведеного курсу профілактики було досягнуто:

- зменшення анамнестично частоти загострень захворювання;

- зменшення кількості госпіталізацій на рік;
- стабілізація отримуваної дози кортикостероїдного препарату;
- зменшення масивності колонізації патогенною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів до низького рівня;
- елімінація патогенної мікрофлори із носа та зіву;
- покращання показників гуморальної та клітинної ланки імунітету;
- небажані явища - не спостерігались.

З метою зрівняльної оцінки двох способів профілактики загострень бронхіальної астми всі

хворі були поділені на групи: спосіб-прототип застосовувався у 15 хворих (I група), спосіб, що заявляється, був застосований у 15 хворих (II група), контрольна група становила 10 чоловік (хворі на БА після лікування базовою терапією). Група здорових донорів становила 10 осіб. Віково-статевий склад хворих, ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми, в обох групах були співставними.

В таблиці 1 наведені дані динаміки характеру бактеріальної мікрофлори носової порожнини в процесі лікування хворих 1-ї (за способом-прототипом) і 2-ї групи (за способом, що заявляється).

Таблиця 1

Динаміка характеру бактеріальної мікрофлори носової порожнини у хворих на персистуючу бронхіальну астму в процесі лікування (M±m)

Висіаний мікроорганізм	Здорові донори n=10	Хворі на БА до лікування (n=40)	Група I (хворі на БА після лікування за способом-прототипом) (n=15)	Група II (хворі на БА після лікування за способом, що заявляється) (n=15)	Контрольна група (хворі на БА після лікування базовою терапією) (n=10)
	%	%	%	%	%
<i>Candida albicans</i>	5,6±0,1	16,7±0,1●	10,5±0,1●	9,6±0,1*#	14,5±0,5●
<i>Klebsiella spp</i>	0,6±0,5	2,8±0,5●	0,8±0,5*#	1,2±0,1#	2,1±0,1●
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,8±0,3	38,9±0,1●	5,9±0,2*#	6,1±0,5*#	29,9±0,5●
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21,6±0,2	38,9±0,2●	18,9±0,1	18,4±0,2*#	29,9±0,2●
Умовнопатогенна грампозитивна мікрофлора	0,3±0,1	2,8±0,1●	0,8±0,3	0,2±0,1*#	1,8±0,1
Умовнопатогенна грамнегативна мікрофлора	0,2±0,1	16,7±0,1●	0,7±0,2*#	0,8±0,1	10,7±0,1●

Примітки: 1. * - статистично достовірна відмінність між групами в процесі лікування (p>0,05).

2. # - статистично достовірна відмінність порівняно з початком лікування (p>0,05).

3. ● - статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових (p>0,05).

Як видно, з отриманих результатів, на початку лікування із носової порожнини у 16,7 % хворих незалежно від групи висівалась *Candida albicans*, у 38,9 % - *Staphylococcus aureus*, у 2,8 % хворих *Klebsiella spp*. В процесі лікування достовірні зміни спостерігались в обох групах (спосіб - прототип та спосіб, що заявляється).

Наприкінці лікування у хворих, що отримували лікування за способом, що заявляється, *Candida albicans* висівалась у 9,6 % випадків та у 10,5 % випадків серед хворих, що лікувались за способом-прототипом, *Staphylococcus aureus* у 5,9 % хворих I групи та у 6,1 % хворих II групи, *Klebsiella spp* у 0,8 % та у 1,2 % хворих відповідно.

Staphylococcus epidermidis висівалась у групі, що отримувала лікування за способом, що заявляється, в 18,4 % випадків, за способом-прототипом - в 18,9 % випадків. Умовнопатогенна грампозитивна мікрофлора висівалась після проведеного лікування у хворих I групи в 0,8 % випадків, у II групі - у 0,2 % хворих, умовнопатогенна грамнегативна мікрофлора висівалась у 0,7 % хворих I групи, та у 0,8 % хворих II групи.

В таблиці 2 наведені дані динаміки характеру бактеріальної мікрофлори зіву в процесі лікування хворих 1-ї (за способом-прототипом) і 2-ї групи (за способом, що заявляється).

Таблиця 2

Динаміка характеру бактеріальної мікрофлори зіву у хворих на бронхіальну астму (M±m)

Висіяний мікроорганізм	Здорові донори n=10	Хворі на БА до початку лікування (n=40)	Група I (хворі на БА після лікування за способом-прототипом) (n=15)	Група II (хворі на БА після лікування за способом, що заявляється) (n=15)	Контрольна група(хворі на БА після лікування базовою терапією) (n=10)
	%	%	%	%	%
Staphylococcus epidermidis	1,6±0,2	22,2±0,2●	2,2±0,2	1,8±0,1*#	20,8±0,5●
Staphylococcus aureus	26,3±0,1	72,2±0,3●	66,4±0,1*#●	65,2±0,2*#●	69,4±0,2●
Streptococcus viridans	36,1±0,2	68,5±0,1●	60,5±0,1●	55,9±0,1*#●	63,4±0,2●
Candida albicans	8,1±0,1	16,7±0,1●	11,4±0,3	11,2±0,1*#	18,7±0,2●
Умовнопатогенна грампозитивна мікрофлора	0,6±0,1	2,8±0,1●	0,8±0,1	0,5±0,5*#	1,8±0,1●

Примітки: 1. * - статистично достовірна відмінність між групами в процесі лікування (p>0,05).

2. # - статистично достовірна відмінність порівняно з початком лікування (p>0,05).

3. ● - статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових (p>0,05).

Як видно з отриманих даних, на початку лікування у 72,2 % хворих із зіва висівався Staphylococcus aureus, Candida albicans у 16,7 % обстежуваних. Після проведеного лікування за способом-прототипом, із зіва Staphylococcus aureus висівався у 66,4 % хворих, Candida albicans у 11,4 % хворих. У хворих, які отримували лікування за способом, що заявляється, із зіва Staphylococcus aureus висівався у 65,2 % хворих,

Candida albicans у 11,2 %, що достовірно між групами не відрізнялось, проте достовірно відрізнялось із початком лікування та даними контрольної групи, яка отримувала стандартне базове лікування ремісії. В таблиці 3 наведені дані динаміки характеру мікрофлори з верхніх дихальних шляхів в процесі лікування хворих 1-ї (за способом-прототипом) і 2-ї групи (за способом, що заявляється).

Таблиця 3

Динаміка характеру мікрофлори з верхніх дихальних шляхів хворих на бронхіальну астму в процесі лікування (M±m)

Виділений штам мікроорганізму	Здорові донори n=10	Хворі на БА до початку лікування (n=40)	Група I (хворі на БА після лікування за способом-прототипом) (n=15)	Група II (хворі на БА після лікування за способом, що заявляється) (n=15)	Контрольна група (хворі на БА після лікування базовою терапією) (n=10)
	%	%	%	%	%
Дріжджові мікроміцети	22,3±0,1	46,1±0,1●	36,1±0,1*	25,9±0,2*#	56,1±0,1●
Staphylococcus aureus	35,2±0,2	53,8±0,2●	44,2±0,5#	42,6±0,2*#	53,8±0,1●
Staphylococcus aureus та Candida albicans	3,2±0,2	15,3±0,1●	8,3±0,2#●	6,5±0,1*#●	17,3±0,1●
Сапрофітні бактерії	36,2±0,1	82,6±0,1●	62,6±0,1●	60,2±0,2*#●	81,6±0,1●
Умовно-патогенні Грам-позитивні бактерії	1,3±0,2	43,4±0,2●	25,3±0,1●	23,6±0,2*#●	33,4±0,1●
Умовно-патогенні Грам-негативні бактерії	0,8±0,1	39,1±0,1●	12,3±0,5*#●	13,2±0,2●	29,1±0,1●
Не було росту	0±0,0	17,3±0,1●	12,3±0,3●	11,3±0,1*#●	19,3±0,1●

Примітки: 1. * - статистично достовірна відмінність між групами в процесі лікування (p>0,05).

2. # - статистично достовірна відмінність порівняно з початком лікування (p>0,05).

3. ● - статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових (p>0,05).

Як видно з отриманих даних, на початку лікування у хворих усіх груп із верхніх дихальних шляхів висівався Staphylococcus aureus у 53,8 % обстежуваних, Candida albicans у 46,1 %, асоціація Staphylococcus aureus та Candida albicans у 15,3 % хворих. Після проведеного лікування із верхніх

дихальних шляхів хворих на бронхіальну астму першої групи висівався Staphylococcus aureus у 44,2 %, Candida albicans у 36,1 %, асоціація Staphylococcus aureus та Candida albicans у 8,3 %. У хворих II групи, які отримували лікування за способом, що заявляється, Staphylococcus aureus

висівався у 42,6 %, *Candida albicans* у 25,9 %, асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* у 6,5 % хворих, що достовірно відрізнялось із даними на початку лікування та даними контрольної групи, яка отримувала стандартне базове лікування ремісії.

В процесі дослідження проводилась оцінка динаміки показників імунітету у хворих з різними схемами профілактики.

В таблиці 4 представлені дані щодо динаміки показників Т-системи імунітету у хворих на БА в процесі лікування.

До початку лікування у хворих всіх груп загальний вміст лімфоцитів був достовірно вищим ніж у контрольній групі здорових осіб: (3,63±0,1) г/л та (2,18±0,1) г/л відповідно. Вміст CD3⁺-Лф також відрізнявся і становив (35,1±0,2) % (здорові (65,0±1,4) %), рівень CD4⁺-Лф був значно знижений до (19,3±1,4) % (здорові (38,0±1,3) %). Вміст CD8⁺-Лф також спостерігався на достовірно нижчому рівні (19,47±1,37) %, здорові (28,6±0,1) %.

Вміст CD16⁺-Лф був низьким до (15,1±1,4) %, здорові (20,1±1,2) %.

Після проведеного курсу профілактики за способом-прототипом, у хворих I групи спостерігались достовірні зміни порівняно із початком лікування у показниках вмісту лімфоцитів (абсолютне та відносне), а саме (7,5±0,7) Г/л, (44,4±1,0) % та у показнику вмісту CD4⁺ (0,8±0,07) Г/л.

У хворих II групи, що отримували курс профілактики за способом, що заявляється, достовірні зміни в процесі лікування спостерігались практично по всіх показниках, проте спостерігалась достовірна відмінність у порівнянні із показниками здорових осіб. Абсолютний вміст лімфоцитів становив (3,62±0,2) Г/л, вміст CD3⁺-Лф становив (48,6±0,2) % (здорові (65,0±1,4) %), рівень CD4⁺-Лф був дещо знижений до (31,2±0,1) % (здорові (38,0±1,3) %). Вміст CD8⁺-Лф також спостерігався на достовірно нижчому рівні (25,3±0,2) %, здорові (28,6±0,1) %. Вміст CD16⁺-Лф був дещо вищим у порівнянні із групою здорових осіб до (21,5±0,02) %, здорові (20,1±1,2) %.

Таблиця 4

Динаміка показників Т-системи імунітету у хворих на БА в процесі лікування, (М±m)

Показники	Здорові доно-ри n=10	Хворі на БА Група I до початку (хворі на БА лікування після (n=40) лікування за способом- прототипом) (n=15)		Група II (хворі на БА після лі- кування за спо- собом, що заяв- ляється) (n=15)	Контрольна група (хворі на БА після лікування базовою терапією) (n=10)
Вміст лімфоци- тів (Г/л)	2,18±0,1	3,63±0,1 [▲]	7,5±0,7 ^{*▲#}	3,62±0,2 ^{#▲}	3,86±0,7 [▲]
Вміст CD3 ⁺ -Лф (%)	65,0±1,4	35,1±0,2 [▲]	44,4±1,0	48,6±0,2 [#]	39,6±0,65 [▲]
Вміст CD3 ⁺ -Лф (Г/л)	1,4±0,1	1,15±0,7 [▲]	1,2±0,1	1,24±0,05 [#]	1,05±0,1 [▲]
Вміст CD4 ⁺ -Лф (%)	38,0±1,3	19,3±1,4 [▲]	23,4±0,7	31,2±0,1 ^{#*}	30,5±0,45 [▲]
Вміст CD4 ⁺ -Лф (Г/л)	0,8±0,1	0,66±0,5 [▲]	0,8±0,07 [*]	0,82±0,3 ^{#*}	0,65±0,2 [▲]
Вміст CD8 ⁺ -Лф (%)	28,6±0,1	19,47±0,2 [▲]	22,3±0,6	25,3±0,2 [#]	23,1±0,13
Вміст CD8 ⁺ -Лф (Г/л)	0,6±0,1	0,59±0,06	0,6±0,02	0,63±0,2 [#]	0,58±0,1
ІРІ (у. о.)	1,4±0,1	1,1±0,1	1,3±0,07	1,42±0,5 [#]	1,02±0,2 [▲]
Вміст CD16 ⁺ - Лф (%)	20,1±1,2	15,1±0,1 [▲]	21,0±0,6	21,5±0,02 [#]	16,5±0,3 ^{▲*}
Вміст CD16 ⁺ - Лф (Г/л)	0,4±0,1	0,53±0,1	0,5±0,01	0,42±0,01 [#]	0,53±0,2

Примітки: 1. [▲] - статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових (p>0,05).

2. ^{*} - статистично достовірна відмінність між групами в процесі лікування (p>0,05).

3. [#] - статистично достовірна відмінність порівняно з початком лікування (p>0,05).

Як представлено у таблиці 5, позитивні зміни показників гуморального імунітету після проведе-

ного лікування спостерігались в усіх групах обстежуваних.

Таблиця 5

Динаміка показників В-системи імунітету у хворих на БА в процесі лікування (M±m)

Показники	Здорові особи (n=10)	Хворі на БА до початку лікування (n=40)	Група I (хворі на БА після лікування за способом-прототипом) (n=15)	Група II (хворі на БА після лікування за способом, що заявляється) (n=15)	Контрольна група (хворі на БА після лікування базовою терапією) (n=10)
Вміст CD22 ⁺ -Лф (%)	20,50±1,00	21,47±0,09	23,34±0,4#	22,4±0,3#*	26,6±0,5 [▲] *
Вміст CD22 ⁺ -Лф (Г/л)	0,45±0,04	0,65±0,05	1,34±0,03 [▲] #	0,48±0,02*#	0,75±0,3
Рівень Ig A(г/л)	2,04±0,20	2,73±0,1	2,08±0,09#	2,2±0,03#	3,1±0,01 [▲] *
Рівень Ig M(г/л)	1,45±0,10	1,68±0,05 [▲]	1,36±0,02	1,38±0,03*#	1,63±0,9
Рівень Ig G(г/л)	9,30±0,30	15,3±0,38 [▲]	13,92 ± 0,27 [▲]	12,5±0,5*#	16,2±0,2 [▲]
Рівень Ig E (г/л)	98,5±19,1	322,13±7,9 [▲]	183,26±1,2 [▲] #	102,3±0,3 [▲] *#	230±0,3 [▲] #
Рівень ЦІК (у.о.)	90,10±12,40	125±0,8 [▲]	75,0±3,1# [▲] *	89,3±0,3#	98±0,6#

Примітки: 1. [▲] - статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових (p>0,05).

2. * - статистично достовірна відмінність між групами в процесі лікування (p>0,05).

3. # - статистично достовірна відмінність порівняно з початком лікування (p>0,05).

Так до початку лікування у всіх обстежуваних спостерігались зміни показників гуморального імунітету, а саме: вміст CD22⁺ становив (21,47±0,09) %, здорові (20,50±1,0) %; рівень Ig A - (2,73±0,1) г/л, здорові (2,04±0,20) г/л; рівень Ig M - (1,68±0,05) г/л, здорові (1,45±0,10) г/л; рівень Ig G - (15,3±0,38) г/л, здорові (9,30±0,30) г/л; рівень Ig E становив (322,13±7,9) г/л, здорові (98,5±19,1) г/л.

В процесі лікування відбувались позитивні зміни показників в обох групах.

У хворих I групи, що отримувала лікування за способом прототипом, достовірні зміни спостерігались у вмісті CD22⁺ до (23,34±0,4) %, та до (1,34±0,03) г/л в абсолютній кількості клітин CD22⁺, рівні Ig A - (2,08±0,09) г/л, у рівні Ig E до (183,26±1,2) г/л, та рівні ЦІК до (75,0 ± 3,1) у. о.

У хворих II групи, що отримували лікування за способом, що заявляється, достовірні зміни відбу-

вались у вмісті CD22⁺-Лф до (22,4 ± 0,3) %, в абсолютній кількості CD22⁺-Лф до (0,48±0,02) г/л, рівні Ig A (2,2±0,03) г/л, рівні Ig M - (1,38±0,03) г/л, рівні Ig G - (12,5 ± 0,5) г/л та рівні Ig E - (102,3±0,3) г/л, та рівень ЦІК також достовірно покращився до (89,3±0,3) у. о.

Також було проведено оцінку імунологічної ефективності кожної з призначених схем профілактики, яка оцінювалась за кількістю пацієнтів, вираженою у відсотках, у яких відбувались позитивні зміни імунологічних показників. По закінченні курсу профілактичного лікування за способом-прототипом, у 38,7 % досліджуваних I групи, та у 42,2 % пацієнтів II групи, що отримували лікування за способом, що заявляється, спостерігались достовірно позитивні зміни порівняно із початком лікування, що представлено в таблиці 6.

Таблиця 6

Ефективність профілактичного лікування, представлена відсотком пацієнтів з позитивною динамікою показників системного імунітету.

Відсоток хворих з позитивною динамікою	Група I (хворі на БА після лікування за способом-прототипом) (n=15)	Група II (хворі на БА після лікування за способом, що заявляється) (n=15)	Контрольна група (хворі на БА після лікування базовою терапією) (n=10)
Показники системного імунітету (%)	38,7	42,2	15,4

Також, в процесі лікування всі хворі анамнестично та протягом 3 років обстеження були опитані стосовно частоти виникнення загострень бронхіальної астми, потреби у госпіталізації та збільшенні дози інгаляційних кортикостероїдів.

Було встановлено, що в анамнезі у обстежуваних із високим ступенем колонізації дихальних шляхів двома збудниками (*Staphylococcus aureus*

та *Candida albicans*), кількість загострень БА на рік в середньому становила до (2,8±0,6) випадків на рік, у пацієнтів із ростом тільки одного збудника, кількість загострень БА на рік достовірно не відрізнялась і становила в середньому до (2,6±0,6) випадків на рік, кількість загострень БА на рік в групі із відсутністю росту мікрофлори достовірно відрізнялась і становила (1,5±0,4) випадки на рік.

При отриманні стандартного лікування БА хворими із масивною колонізацією дихальних шляхів двома збудниками, частота загострень достовірно не зменшувалась і становила в середньому $(2,48 \pm 0,6)$ випадки на рік. У хворих із одним збудником, при отриманні стандартного лікування, частота загострень достовірно не змінювалась і становила $(2,2 \pm 0,4)$ випадки на рік, також у хворих із відсутністю росту патогенної мікрофлори, частота загострень не змінювалась та достовірно відрізнялась від групи хворих із патогенною колонізацією бактеріями та мікроміцетами і становила $(1,9 \pm 0,3)$ випадків на рік. У 43,0 % хворих із масивною колонізацією дихальних шляхів двома збудниками, при отриманні лікування за способом-прототипом, частота загострень за рік достовірно зменшувалась і становила $(1,8 \pm 0,2)$ випадки на рік, у 54,0 % хворих із масивною колонізацією дихальних шляхів двома збудниками, які отримували лікування за способом, що заявляється, частота загострень також достовірно зменшувалась у порівнянні із контрольною групою в процесі спостереження до $(1,6 \pm 0,1)$ випадки на рік. У 62,0 % хворих із колонізацією дихальних шляхів одним збудником, при лікуванні за способом-прототипом, частота загострень на рік достовірно зменшувалась і

становила в середньому $(1,65 \pm 0,2)$ випадки на рік, а за способом, що заявляється, у 65,0 % - $(1,54 \pm 0,2)$ відповідно. У хворих із відсутністю росту патогенної мікрофлори були відсутні достовірні зміни при будь-якому способі лікування, що в свою чергу ще раз підкреслює негативний вплив патогенної колонізуючої мікрофлори на перебіг бронхіальної астми та якості життя даної групи хворих.

Отже, додаткове застосування піобактеріофагу (полівалентного бактеріофагу) та імуномодулятору циклоферону на тлі базисної терапії періоду ремісії дозволяє:

- достовірно зменшити частоту загострень захворювання на рік та стабілізувати дозу кортикостероїдних препаратів у 54,0 % хворих із масивною колонізацією дихальних шляхів двома збудниками та у 65,0 % хворих із колонізацією дихальних шляхів одним збудником;
- елімінувати патогену мікрофлору із носа та зіва у 58,7 % хворих;
- покращити показники системного імунітету у 42,2 % хворих.

Запропонований спосіб може бути рекомендований для широкого впровадження в клінічну практику.