

## Местная цитокиновая терапия воспаления риносинусотубарной зоны

К.м.н., доц. Е.Б. КАТИНАС\*, д.м.н, проф. Г.В. ЛАВРЕНОВА, к.м.н., доц. Е.Ю. ГЛУХОВА,  
к.м.н. Л.Р. КУЧЕРОВА

Кафедра оториноларингологии с клиникой (зав. — д.м.н., проф. С.А. Карпишенко) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, 197022

**Цель исследования** — разработать схему комбинированной терапии воспаления риносинусотубарной зоны с использованием местного введения ронколейкина и циклоферона без антибиотикотерапии. Обследованы 82 пациента (27 мужчин и 55 женщин) от 25 до 55 лет с острым воспалением риносинусотубарной зоны (острый гнойный риносинусит в сочетании с катаральным средним отитом). 1-я группа (39 человек) — больные с преобладанием клиники синусита, 2-я группа (43 человека) — с преобладанием симптомов катарального среднего отита. Все пациенты получали ронколейкин местно, циклоферон ингаляционно, деконгестанты в нос и мукомоделители. До и после лечения проводилось: микробиологическое исследование содержимого пазух, импедансометрия, 3D-компьютерная томография, определение уровней IgA, IgM, IgG, IgE, SIgA, IL-8, TNF- $\alpha$  и альбумина в назальных смывах и сыворотке крови. Выявлены различия местных уровней цитокинов в двух группах больных. Клиническое улучшение наступало через сутки. Клиническое выздоровление наблюдалось в 93,3% случаев к 5-м суткам. У 3 (3,7%) пациентов ввиду неэффективности лечения назначались антибиотики. Местное применение ронколейкина и циклоферона в сочетании с элиминационной терапией у больных с воспалительной патологией риносинусотубарной зоны является эффективным методом лечения, стимулирует иммунную систему в очаге воспаления через активацию сформированной ранее направленности иммунного ответа и способствует более ранней элиминации патогена и завершению воспалительной реакции.

*Ключевые слова:* острый синусит, дисфункция слуховой трубы, местная цитокиновая терапия, иммуномодуляторы, элиминационная терапия.

### Local cytokine therapy of inflammation of the rhinosinusotubal area

E.B. KATINAS, G.V. LAVRENOVA, E.YU. GLUKHOVA, L.R. KUCHEROVA

I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Russian Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia, 197022

The objective of the present work was to elaborate a scheme for the effective combined treatment of inflammation of the rhinosinusotubal area including the local administration of roncoleukin and cycloferon without antibiotics. The study included 82 patients (27 men and 55 women) at the age from 25 to 55 years presenting with acute inflammation of roncoleukin and cycloferon. They were divided into two groups. Group 1 was comprised of 39 patients dominated by those with the clinical picture of sinusitis whereas group 2 contained 43 patients in whom symptoms of catarrhal otitis media prevailed. The patients of both groups were treated by the local application of roncoleukin in combination with cycloferon inhalation, intranasal administration of decongestants and mucomodifiers. All the patients underwent, before and after the treatment, the microbiological study of the contents of the sinuses, impedancobarometry, 3D computed tomography, and measurement of the IgA, IgM, IgG, IgE, SIgA, IL-8, TNF-alpha, and albumin levels in the blood sera and lavages. The study has demonstrated the difference between the local cytokine levels in the two groups of the patients. The clinical improvement was documented within 24 hours after the onset of therapy. 93.3% of the patients recovered by day 5. Three (3.7%) of them had to be prescribed antibiotic therapy for the lack of the desired effect of the cytokine treatment. It is concluded that the local application of roncoleukin and cycloferon in combination with elimination therapy provides a tool for the efficient treatment of the patients suffering from inflammatory pathology of the rhinosinusotubal zone due to its stimulatory action on the immune system at the inflammation site mediated through the activation of the earlier formed targeted immune response, the promotion of the accelerated elimination of the causative factor, and the termination of the pathological process.

*Keywords:* acute sinusitis, dysfunction of the Eustachian tube, local cytokine therapy, immunomodulators, elimination therapy.

Воспалительные заболевания полости носа, околоносовых пазух и носоглотки с вовлечением в процесс слуховой трубы (риносинусотубарной зоны) являются наиболее распространенным видом патологии ЛОР-органов. По данным международных мультицентровых исследований, отмечается увеличение частоты воспалительных заболеваний этой локализации, их хронизация [1]. Сочетанная патология слуховой трубы и околоносовых пазух сни-

жает качество жизни, а ее течение во многом определяется видом и патогенностью возбудителя. Остается невыясненным, почему индигенные микроорганизмы все чаще приобретают способность вызывать гнойно-воспалительные процессы [2–5].

Безусловная роль в первичном повреждении слизистой оболочки околоносовых пазух отводится респираторным вирусам, которые, нарушая мукоцилиарный

транспорт и угнетая иммунную систему, способствуют присоединению бактериальной инфекции [6, 7]. Вирусологические исследования позволили обнаружить вирусы в полости носа и околоносовых пазухах у 50% больных острым гнойным синуситом [1]. В целом внутриклеточные возбудители инфекции искажают кинетику воспалительного процесса [6]. Вирусные инфекции, снижая активность макрофагов и Т-лимфоцитов, индуцируют супрессорные механизмы, способствуют развитию клеточного иммунодефицита и, как следствие, хронизации воспалительного процесса [6]. Согласно результатам исследования Д.Н. Маянского [3], имеется парадоксальный эффект, свидетельствующий о снижении резистентности к бактериальной инфекции на фоне активации Т-клеточных механизмов, направленных на элиминацию вирусов [8].

Лечение пациентов с воспалительной патологией риносинусотубарной зоны необходимо проводить, учитывая сложные этиологические и патогенетические механизмы, длительность и тяжесть заболевания. При этом целесообразным является применение иммунокорректирующей терапии для воздействия на основные звенья патогенеза, а именно ускорение элиминации первичного вирусного агента и стимулирование гуморальной ветви иммунного ответа. Особое место среди иммуномодуляторов занимают цитокины — сигнальные полипептидные молекулы, координирующие работу всей иммунной системы [5, 7, 9]. Местное использование цитокинов является одним из наиболее перспективных направлений иммунотерапии, поскольку позволяет достигать необходимой высокой локальной концентрации цитокина, направленно воздействовать на инфекционный очаг и избегать системных проявлений его действия [1, 8, 10].

Цель исследования — разработать схему комбинированной терапии воспаления риносинусотубарной зоны с использованием местного введения ронколейкина и циклоферона.

## Пациенты и методы

За период с 2013 по 2015 г. обследованы 82 пациента (27 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 25 до 55 лет с диагнозом: острый гнойный синусит в сочетании с катаральным средним отитом на стороне пораженной пазухи, длительность заболевания от 3 до 7 дней. На основе анализа клинических проявлений больные были объединены в две группы.

1-я группа (39 пациентов, 16 мужчин и 23 женщины, средний возраст  $42 \pm 4,1$  года) — больные с преобладанием клиники синусита (головная боль, распирание в области щеки, слезотечение, выраженная заложенность носа, гнойные выделения из носа, фебрильная температура тела).

2-я группа (43 пациента, 11 мужчин и 32 женщины, средний возраст  $32 \pm 6,3$  года) — больные с преобладанием симптомов катарального среднего отита (заложенность в ушах, низкочастотный шум, аутофония, снижение слуха, стреляющие или ноющие боли в ухе).

Всем больным до и после лечения проводилось стандартное клиническое обследование, микробиологическое исследование содержимого пазух по стандартной методике, импедансометрия, 3D-компьютерная томография.

Материалом для иммунологического исследования служили сыворотка крови, смывы со слизистой оболочки носоглотки и полости носа. Исследование проводилось трижды: до лечения, через сутки после начала терапии и через 5 сут.

Концентрацию Ig классов А, М, G, E, секреторного IgA (SIgA), IL-8 и TNF- $\alpha$  во всех биологических жидкостях определяли иммуноферментным методом с помощью наборов с моноклональными антителами. Регистрацию результатов проводили на иммуноферментном анализаторе планшетного типа Elx808 («Biotec», США). Содержание альбумина в секрете определяли колориметрическим методом с бромкрезоловым зеленым. Определение функционального состояния (степени проницаемости) гистогематического барьера проводилось по сравнительной оценке уровней концентрации альбумина в смывах и сыворотке крови ((Q/Alb) — коэффициент проницаемости):  $Q(Ig) = (Ig \text{ смывов} / Ig \text{ сыв. крови}) \times 10^3$ .

В исследовании использовались официальный препарат рекомбинантного интерлейкина-2 человека ронколейкин и стимулятор выработки эндогенного интерферона циклоферон.

Ронколейкин (рекомбинантный IL-2) произведен ООО «Биотех» (Россия), разрешен Министерством здравоохранения РФ для клинического применения (000122/01-2000). Ронколейкин в дозе 250 тыс. МЕ разводили в 5 мл физиологического раствора и вводили в полость верхнечелюстных пазух однократно через полихлорвиниловый катетер, установленный при пункции; предварительно полость пазухи промывалась физиологическим раствором до полной эвакуации содержимого. После введения ронколейкина пазухи промывали 0,9% NaCl один раз в сутки.

Циклоферон — низкомолекулярный индуктор интерферона [10, 11] произведен ООО «Полисан» (Россия), разрешен Министерством здравоохранения РФ для клинического применения (001049/02-2007). Раствор в дозе 125 мг, разведенный в 5 мл физиологического раствора, ингаляровали через нос с помощью компрессионного ингалятора Бореал («Нуова», Италия) один раз в день в течение 5 дней.

Всем больным в качестве элиминационной терапии назначали сосудосуживающие капли в нос, мукомодификаторы (флюдитек, геломиртол, синупрет). Антибиотики и антисептики не применялись.

## Результаты и обсуждение

По результатам исследования, основная роль в этиологии острого гнойного риносинусита в сочетании с тубоотитом принадлежит кокковой микрофлоре, что согласуется с данными литературы. Результаты микробиологического исследования отделяемого околоносовых пазух представлены в табл. 1.

Важно подчеркнуть, что определялась и чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Оказалось, что в 76% случаев штаммы микроорганизмов оказались устойчивыми к цефазолину, в 33% — к кларитромицину, в 32% — к ципрофлоксацину, в 25% — к амоксициллину.

Абсолютные значения уровней сывороточных иммуноглобулинов находились в пределах нормы, что согласуется с нашими предыдущими работами [4].

**Таблица 1. Видовой состав микрофлоры, выделенной из околоносовых пазух больных острым гнойным риносинуситом в сочетании с отитом (n=82)**

Видовой состав микрофлоры	Количество штаммов	
	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	21,9
<i>Streptococcus viridans</i>	15	18,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	17,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	11,0
<i>Enterococcus</i>	5	6,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	3,7
<i>Neisseria</i> spp.	3	3,7
<i>Enterobacter</i> spp.	3	3,7
<i>Bacteroides</i>	2	2,3
Отсутствие роста	10	12,2
Всего	82	100

Концентрация иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG и альбумина в назальных смывах в 1-й группе больных значимо превосходила ( $p < 0,05$ ) концентрации данных иммуноглобулинов и альбумина во 2-й группе, что было связано с более выраженной проницаемостью слизистой оболочки полости носа у больных с выраженными проявлениями острого воспаления пазух носа (рис. 1).

Полученные при проведении исследования данные свидетельствуют, что уровни IL-8 и TNF- $\alpha$  в очаге воспаления имеют высокую степень биологической вариации и зависят от типа клинического течения заболевания и выраженности острой воспалительной реакции (табл. 2).

Так, в 1-й группе больных с более выраженными клиническими признаками острой воспалительной реакции концентрации провоспалительных цитокинов в назальных смывах были достоверно выше.

Клиническое улучшение на фоне лечения наступало уже через сутки и выразалось в регрессе клинических симптомов синусита (купирование головных болей, уменьшение ринореи, улучшение носового дыхания, нор-

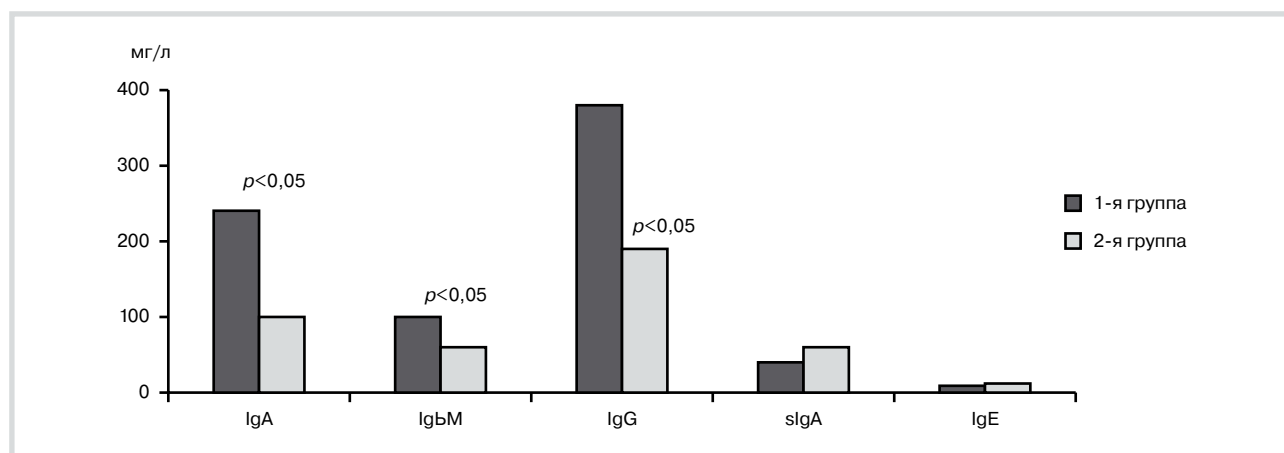
мализация температуры тела) (табл. 3). Клиническое выздоровление наблюдалось в 93,3% случаев (79 пациентов). Анализ тимпанограмм показал нормализацию или улучшение показателей на 7-й день лечения у 78% пациентов. У 3 (3,7%) пациентов через 5 сут лечения сохранялось гнойное отделяемое в пазухах, пациенты были переведены на традиционную схему лечения с использованием антибактериальных препаратов.

При использованной схеме лечения аллергических реакций не было. Пирогенные реакции на введение ронколейкина в верхнечелюстные пазухи не наблюдались. При внутривенном способе введения препарата пирогенная реакция описана в 75–80% случаев.

Темпы нормализации клинических анализов крови также совпадали с клинической картиной. В результате терапии с применением циклоферона и ронколейкина наряду с положительной клинической динамикой отмечалось значительное улучшение показателей бактериологического обследования больных. После лечения состав мазков представлен условно-патогенной микрофлорой (*St. epidermalis*, *E. coli*) и их ассоциациями. Достоверно снизились показатели выявляемости *St. pyogenes*, *St. aureus*.

При анализе динамики содержания иммуноглобулинов и цитокинов в очаге воспаления в 1-й группе больных в ходе лечения ронколейкином и циклофероном выявлялось постепенное снижение исходно повышенных концентраций IgA, M, G, а также альбумина в смывах из полости носа. Этот факт объясняется уменьшением проницаемости слизистой оболочки по мере стихания воспаления. Во 2-й группе терапия приводила к кратковременному повышению концентрации IgA, sIgA и IgG в смывах из полости носа за счет местного синтеза под влиянием ронколейкина [8], а также к умеренному повышению проницаемости гистогематического барьера в очаге воспаления и незначительному увеличению притока IgM из сосудистого русла (рис. 2).

Таким образом, динамика показателей местного иммунитета до и после лечения показывает существование вполне определенной зависимости между характером клинического течения воспаления риносинуситозной зоны и реакцией на комбинированную иммуномодулирующую терапию (табл. 4).



**Рис. 1. Концентрации иммуноглобулинов в назальных смывах больных с воспалительной патологией риносинуситозной зоны.**

Таблица 2. Концентрации IL-8 и TNF-α в смывах из полости носа у больных с воспалительной патологией риносинусотубарной зоны (M±m)

Группы больных	Концентрация IL-8, пг/мл	Концентрация TNF-α, пг/мл
1-я группа (n=39)	543,2±125,2* **	88,12±29,6* **
2-я группа (n=43)	243,1±99,6* **	16,6±5,3* **
Норма	3,56±2,98	1,1±0,7

Примечание. \* — достоверность различий с нормой доказана при  $p < 0,05$ ; \*\* — достоверность различий между группами доказана при  $p < 0,05$ .

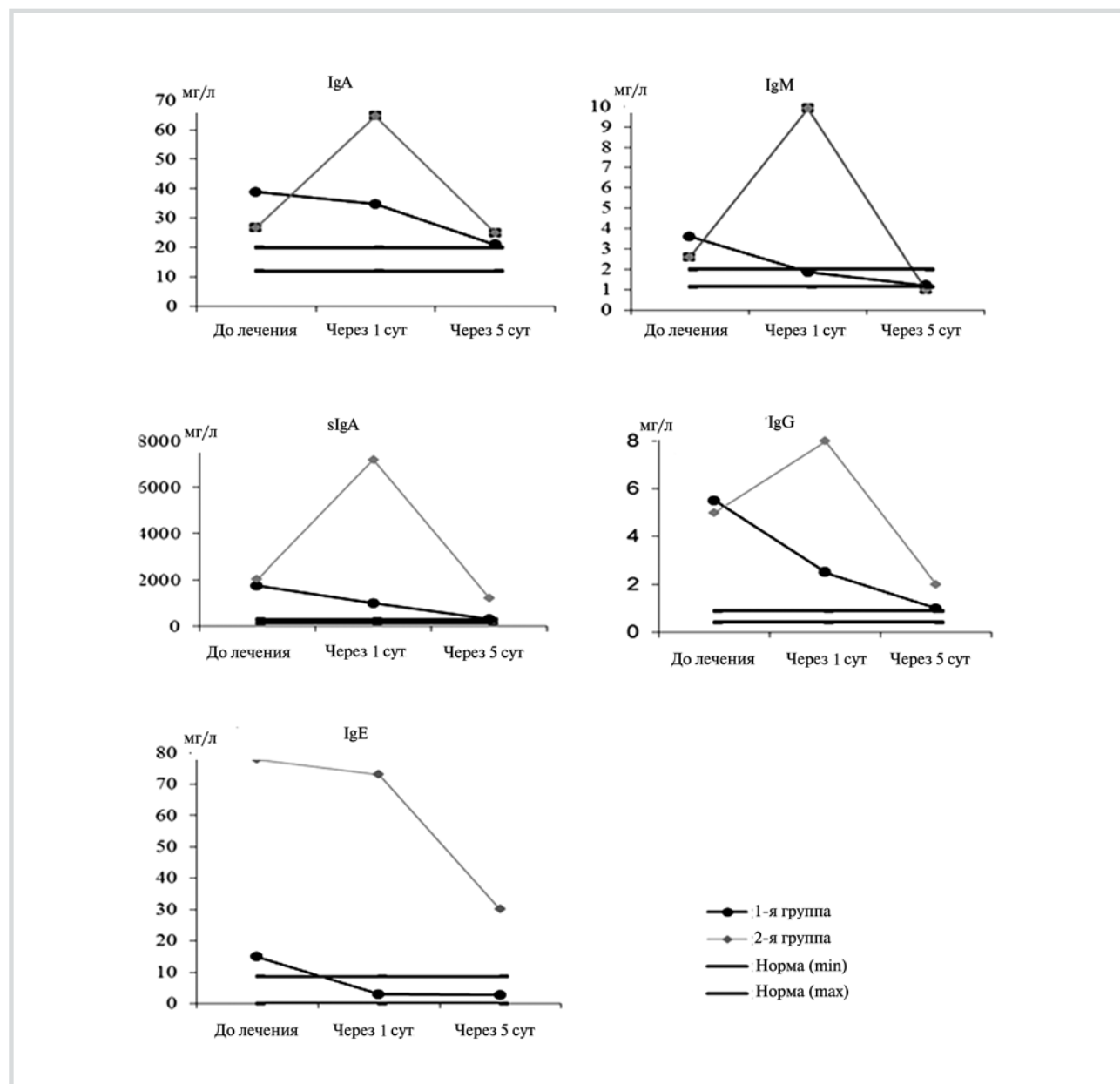


Рис. 2. Динамика концентрации иммуноглобулинов в назальных смывах в процессе терапии у больных с воспалительной патологией риносинусотубарной зоны.

**Таблица 3. Нормализация клинических показателей у больных с воспалением риносинусотубарной зоны на фоне терапии**

Дни	Клинические критерии, %				
	отделяемое из носа	заложенность носа	головная боль	ощущение тяжести в пазухах	заложенность в ухе
1-й	100,0	100,0	92,3	90,3	99,2
2-й	93,0	84,6	23,1	0	52,6
3-й	63,2	46,2	0	0	23,1
5-й	38,5	23,1	0	0	1,2
7-й	7,7	0	0	0	0

**Таблица 4. Динамика показателей местного иммунитета (назальные смывы) у больных с воспалением риносинусотубарной зоны в процессе лечения**

Показатель	1-я группа	2-я группа
IgA	Снижение	Повышение за счет местного синтеза
IgM	Снижение	Повышение за счет поступления из сосудистого русла
IgG	Снижение	Повышение за счет местного синтеза
SIgA	Без динамики	Повышение
IgE	Без динамики	Снижение
IL-8	Снижение	Повышение
TNF- $\alpha$	Снижение	Снижение
Проницаемость слизистой оболочки	Снижение	Повышение

## Выводы

Местное применение ронколейкина и циклоферона в сочетании с элиминационной терапией у больных с воспалительной патологией риносинусотубарной зоны оказывает стимулирующее действие на иммунную систему в очаге воспаления через активацию сформированной ранее направленности иммунного ответа и способствует более ранней элиминации патогена и завершению воспалительной реакции.

Высокая эффективность и отсутствие системных эффектов иммуномодуляторов при местном аппликационном применении на слизистые оболочки в терапевтических дозах позволяет применять их для лечения воспалительной патологии риносинусотубарной зоны у пациентов с любыми формами заболевания, в сочетании с антибиотиками и в качестве монотерапии.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brook I, Shah K, Jackson W. Microbiology of healthy and diseased mucosae. *Laryngoscope*. 2000;110:994-999.
2. Kobayashi H. Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections. *Treat Respir Med*. 2005;4(4):241-253.
3. Маянский Д.Н. *Хроническое воспаление*. М.: Медицина; 1991.
4. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Кучерова Л.Р., Красненко А.С. Наш опыт лечения воспаления риносинусотубарной области. *Российская оториноларингология*. 2012;3:50-53.
5. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med*. 2016. doi: 10.1016
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. М.: Фолиант; 2008.
7. Brook I. Bacterial interference. *Critical Reviews in Microbiology*. 1999;25:155-172.
8. Ершов Ф.И. Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
9. Плужников М.С. *Консервативные и хирургические методы в ринологии*. СПб. 2005.
10. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Коваленко А. *Циклоферон в терапии ринита и синусита*. СПб. 2000.
11. Арефьева Н.А., Медведев Ю.А., Фазлыева Р.М. и др. *Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии*. Уфа. 1997.