

**ИЗ ФОНДОВ РОССИЙСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ БИБЛИОТЕКИ**

**На правах рукописи**

**Савчук Олег Владимирович**

**Рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин)  
в лимфотропной терапии хронических гнойных средних  
отитов**

Специальность 14.00.36

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени к.м.н.

**Санкт-Петербург - 2004**

На правах рукописи

САВЧУК  
Олег Владимирович

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА (РОНКОЛЕЙКИН)  
В ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГНОЙНЫХ СРЕДНИХ  
ОТИТОВ

14.00.36 - аллергология и иммунология  
14.00.04 - болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2004

Работа выполнена в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Научные руководители:

доктор медицинских наук профессор  
доктор медицинских наук

Цыган Василий Николаевич  
Соловьев Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук профессор  
доктор медицинских наук профессор

Чечеткин Александр Викторович  
Цветков Эдуард Анатольевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Защита состоится «7» июня 2004 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.08 в Военно-медицинской академии (194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

Автореферат разослан «7» мая 2004.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук профессор

В.Л. Пастушенков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В настоящее время хронические гнойные средние отиты представляют собой серьезную проблему оториноларингологии в силу широкой их распространенности, определенных трудностей диагностики и лечения. Следует отметить, что тенденции к снижению заболеваемости за последние десятилетия не наблюдается (Н.В. Мишенькин, 1994; В.Т. Пальчун и соавт., 1998; М.И. Говорун, В.В. Дворянчиков, 2004). По данным Д.И. Тарасова и соавт. (1988), частота хронического гнойного среднего отита составляет 13,7 - 20,9 случаев на 1000 населения. Это объясняется рядом причин. Во-первых, отрицательными побочными эффектами традиционной антибиотикотерапии, приводящими к угнетению различных звеньев иммунной системы (О.К. Патыкина, 1990; Н.А. Арефьева, Ю.А. Медведев, 1997). Во-вторых, нерациональное использование антибиотиков привело к изменению бактериального пейзажа в среднем ухе и дополнительной сенсбилизации организма, что нередко способствует возникновению глубоких деструктивных поражений тканей уха (С.А. Кушнир, 2000; Т.Нестер, R. Jones, 1998). В-третьих, невозможностью непосредственного лечебного воздействия на очаг воспаления из-за анатомо-топографических особенностей его локализации (Г.А. Фейгин, 2000).

Хронические гнойные средние отиты имеют большую социальную значимость, прежде всего потому, что приводят к развитию стойких изменений слуховой функции, нарушающих социальную адаптацию больных (В.В. Дискаленко, 2004). Наряду с этим сохраняется высокий риск развития внутричерепных осложнений (И.Б. Солдатов, 1994). При этом, несмотря на кажущийся прогресс в лечении этих заболеваний, их частота остается неизменной, а летальность достигает 30% и более.

Общеизвестно, что жизнедеятельность организма протекает при активном участии иммунной и лимфатической систем (Э.А. Цветков, 2003). В лимфу из очага воспаления проникают продукты распада, тканевые метаболиты и патогенные микроорганизмы, которые мигрируют по лимфатическим путям и создают условия для иммунодепрессии и эндотоксикоза (В.М. Буянов, А.А. Алексеев, 1990).

В последнее десятилетие изучению значения иммунных нарушений в патогенезе хронического гнойного среднего отита уделяется большое внимание (С.В. Рязанцев и соавт., 2000; Ю.К. Янов и соавт., 2001; М. Takahaski et al., 1989; P. Brandtzaeg et al., 1996).

Важную роль в регуляции иммунного ответа играют медиаторы межклеточного взаимодействия - цитокины (интерлейкины, интерфероны, хемокины и т.д.). Цитокины, обладая широким спектром биологической активности, определяют не только адекватный уровень иммунореактивности, но и регулируют



интегративных систем организма - нервной, иммунной и эндокринной (В.К. Козлов, 2002).

С внедрением в практику методов генной инженерии и современной биотехнологии стало возможным многие цитокины получать в виде рекомбинантных препаратов (А.А. Воробьев, 1999). Вводимые в организм, такие препараты восполняют дефицит эндогенных регуляторных молекул, полностью воспроизводят свойственные им эффекты, целенаправленно корректируют иммунный ответ на чужеродные агенты, в том числе бактерии, вирусы, опухолевые клетки (А.С. Симбирцев и соавт., 1996).

Полным структурным и функциональным аналогом, эндогенного интерлейкина-2 человека является препарат ронколейкин. Доказано, что иммунокоррекция ронколейкином гнойно-воспалительных и других заболеваний инфекционной природы позволяет избежать необходимости применения дорогостоящих импортных антибиотиков, сократить сроки пребывания в стационаре и до 20% снизить смертность (В.Ф. Лебедев и соавт., 2001).

Развитие в последние годы нового направления в медицине — клинической лимфологии особенно повысило эффективность медикаментозного лечения многих гнойно-воспалительных заболеваний. Широко применяемая в лечении больных с самой различной патологией лимфотропная терапия обеспечивает создание в лимфатической системе и регионарных лимфатических узлах оптимальных и стабильных концентраций препаратов (С.У. Джумбаев и соавт., 1991; Е.Г. Буданов и соавт., 2004).

Изложенные материалы позволяют считать, что изучение эффективности цитокинов в лечении хронического гнойного среднего отита, при введении их в лимфатическую систему является актуальным направлением исследований.

#### Цель исследования

Повышение качества и эффективности лечения больных хроническим гнойным средним отитом путем использования лимфотропной терапии рекомбинантным интерлейкином-2 человека (ронколейкином).

#### Задачи исследования

1. Изучить особенности состояния местного иммунитета слизистой оболочки среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом в стадии обострения.
2. Разработать методику лимфотропного введения препарата ронколейкин при лечении обострений хронического гнойного среднего отита.

3. Определить клиническую эффективность лимфотропной терапии препаратом ронколейкин у больных, страдающих хроническим гнойным средним отитом.

4. Провести сравнительный анализ клинической эффективности лимфотропной терапии препаратом ронколейкин и общепринятой консервативной терапией у больных с различными формами хронического гнойного среднего отита.

#### Научная новизна

Установлено состояние местного иммунитета слизистой оболочки среднего уха при различных формах хронического гнойного среднего отита.

Впервые для лечения обострений хронического гнойного среднего отита использован препарат рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкин) и разработана схема его лимфотропного применения при данном заболевании (рационализаторское предложение № 8789, от 4.11.2003).

В работе впервые обоснована эффективность монотерапии обострений хронического гнойного среднего отита иммуномодуляторами (без использования антибиотиков и антисептиков).

#### Практическая значимость

Предложен новый эффективный способ консервативного лечения гнойных средних отитов, заключающийся в лимфотропном введении рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в качестве монотерапии (рационализаторское предложение № 8789, от 4.11.2003).

Определены показания к лимфотропной терапии препарата рекомбинантным интерлейкином-2 человека (ронколейкином) больных хроническими гнойными средними отитами.

Результаты изучения клинико-иммунологического статуса больных, хроническими гнойными заболеваниями среднего уха, до их выписки из стационара, свидетельствуют о высокой эффективности использования лимфотропной терапии препаратом ронколейкин по сравнению с консервативной общепринятой терапией.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушения иммунного статуса - одна из основных причин формирования хронического гнойного среднего отита.

2. Ронколейкин в комплексе с другими патогенетическими средствами и при монотерапии существенно повышает эффективность и качество лечения хронических гнойных средних отитов.

#### Реализация результатов работы

Разработанный способ лечения гнойных средних отитов внедрен в практическую работу клиники оториноларингологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ЛОР отделения городской больницы №20.

#### Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 50-ой юбилейной научно-практической конференции молодых ученых-оториноларингологов «Петербургу - 300 лет», 28 января-2003, 989-м Пленарном заседании научного медицинского общества оториноларингологов, 26 февраля 2003, 990-м Пленарном заседании научного медицинского общества оториноларингологов, 26 марта 2003, на всероссийской научно-практической конференции, посвященной 150-летию со дня рождения Н.П. Симановского «Н.П. Симановский — основоположник отечественной отоларингологии», 5 февраля 2004. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ. Получено 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 311 источников (из них 243 отечественных и 68 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 14 рисунками. Результаты клинического исследования отражены в 36 таблицах.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## Материалы и методы исследования

В основу работы положены клинические и лабораторные исследования, выполненные за период с 2001 по 2003 годы.

Обследование больных хроническим гнойным средним отитом проводилось на базе клиники отоларингологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и на базе ЛОР отделения 20 городской больницы. Оценка иммунологического статуса обследуемых лиц проводилась в клинической лаборатории городской больницы № 20 г. Санкт-Петербурга и научно-исследовательской лаборатории иммунологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Всего было обследовано 76 пациентов (49 мужчин и 27 женщин) с различными клиническими формами хронического гнойного среднего отита в стадии обострения. Пациенты разделились на три группы - с хроническим гнойным средним отитом - мезотимпанитом — 37 больных (I группа); с хроническим гнойным средним отитом - эпитимпанитом - 21 больной (II группа); с хроническим гнойным средним отитом, состоянием после радикальной операции - 18 больных (III группа).

Распределение обследуемых больных с различными формами, хронического гнойного среднего отита по группам и способу лечения представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с различными формами хронического гнойного среднего отита по группам обследуемых

Группы обследуемых	Количество обследуемых					
	Общепринятая консервативная терапия		Иммунокорректирующая лимфотропная терапия		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хронический гнойный средний отит - мезотимпанит	11	14,5	26	34,2	37	48,7
Хронический гнойный средний отит - эпитимпанит	8	10,5	13	17,1	21	27,6
Хронический гнойный средний отит, состояние после радикальной операции	7	9,2	11	14,5	18	23,7
<b>Всего</b>	<b>26</b>	<b>34,2</b>	<b>50</b>	<b>65,8</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

Контрольную группу составили 30 соматически и отоларингологически здоровых лиц (доноров). Распределение больных по полу и возраст) представлено в табл. 2.

Таблица 2  
Распределение больных с различными формами хронического гнойного среднего отита по полу и возрасту

Пол	Возрастные группы обследуемых (лет)												Всего	
	До 19		20-29		30-39		40-49		50-59		60 и более			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Муж.	7	9,2	6	7,9	10	13,2	11	14,5	8	10,5	7	9,2	49	64,4
Жен.	-	-	4	5,3	6	7,9	8	10,5	5	6,6	4	5,3	27	35,6
Всего	7	9,2	10	13,2	16	21,1	19	25,0	13	17,1	11	14,5	76	100

Методы обследования больных были разделены на две группы. Первая группа - методы общепринятого обследования отоларингологических больных, которые включали опрос жалоб и сбор анамнеза заболевания, последовательный первичный осмотр ЛОР-органов. Вторая группа - методы дополнительного специального обследования: отомикроскопия операционным микроскопом фирмы Zeiss, тональная пороговая аудиометрия аудиометром МА-31 (Германия), рентгенологическое обследование, общеклинические исследования периферической крови с применением общепринятых гематологических методов в полном объеме (Меньшиков В.В., 1987). Бактериологическое исследование проводили согласно приказа МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Состояние иммунного статуса оценивали, исследуя IgA, IgM, IgG, sIgA в смывах со слизистой барабанной полости. Субпопуляционный состав Т-клеточного звена периферической крови (CD3, CD4, CD8, CD25), состояние В-клеточного звена (CD22, IgA, IgM, IgG, ЦИК), продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) клетками периферической крови определяли в соответствии с методическими рекомендациями по проведению иммунологических исследований (В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон, 1980; А.Ю. Барышников, 1990).

Для лечения больных в исследуемых группах наряду с традиционными методами использовали препарат ронколейкин, технология которого разработана в лаборатории биохимической генетики Биологического института СПбГУ (производство ООО "Биотех", Санкт-

Петербург). Препарат ронколейкин полностью повторяет свойства природного человеческого интерлейкина-2 человека и разрешен Министерством здравоохранения РФ для клинического применения (номер государственной регистрации 000122/01-2000).

Методика приготовления препарата и способ применения заключались в следующем. Содержимое ампулы (250 тыс. МЕ ронколейкина), разводили в 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида непосредственно перед применением.

Выбор места и способа инъекции проводили согласно анатомо-физиологического принципа строения лимфатических узлов головы и шеи. При этом использовали классификацию лимфатических узлов головы и шеи по Сапину - Борзяку (1982).

Кожа заушной области дважды обрабатывалась 70°спиртом. Затем больному производилась блокада 1-2% раствором новокаина (после внутрикожной пробы на переносимость) в количестве 2-3 мл подкожно в область проекции позадиушных лимфатических узлов на сосцевидном отростке. Спустя 3-5 мин, не вынимая иглы, вводили 1. мл раствора ронколейкина (250 тыс. МЕ). Препарат вводился 1 раз в сутки. Введение 250 тыс. МЕ раствора ронколейкина повторялось через сутки. Курс лимфотропной терапии составлял 3 инъекции (рационализаторское предложение № 8789, от 4.11.2003).

Оценка клинической эффективности в исследуемых группах проводилась по следующим критериям: длительность гноетечения из уха; длительность пребывания больных в стационаре и длительность ремиссии после проведенного лечения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Microsoft Excel 97 для Windows, а также программы «STATISTIKA», версия 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика лиц страдающих хроническим гнойным средним отитом - мезотимпанитом. 26 пациентов (70,3%) из 37 обследованных больных мезотимпанитом были трудоспособного возраста. У мужчин мезотимпанит встречался чаще (70,2%), чем у женщин (29,7%).

При поступлении жалобы на незначительную боль в ухе, чаще всего тупого характера, предьявляло 27 пациентов (73,0%), на головную боль - 8 больных (21,6%). Снижение слуха отмечали все больные, шум в ухе — 26 пациентов (70,2%). В большинстве случаев, у 30 больных (81,1%) отделяемое носило слизисто-гнойный характер, у остальных 7 пациентов (18,9%) - гнойный. Количество отделяемого из среднего уха было

обильным у 23 пациентов (62,2%), умеренным - у 11 (29,7%) и незначительным - у 3 (8,1%). При бактериологическом исследовании отделяемого из среднего уха у больных мезотимпанитом монофлора превалировала над смешанной. Последняя встречалась в 243% случаев. Часто встречающимися микроорганизмами являлись *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*.

При клиническом исследовании клеточного состава периферической крови у больных мезотимпанитом выявили умеренный лейкоцитоз ( $10,3 \pm 0,7 - 10Yn$ ), лимфопению ( $24,8 \pm 2,6\%$ ), а также ускорение СОЭ ( $13,8 \pm 2,8$  мм/ч\*). (\* - различия достоверны в сравнении со среднестатистическими показателями здоровых лиц при  $p < 0,05$ ).

Иммунологические исследования периферической крови больных мезотимпанитом показали, что системные нарушения затрагивают как гуморальное, так и Т-клеточное звенья иммунитета, т.е. имеет место функциональная системная недостаточность Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Кроме того, отмечалось повышение инфицированной продукции ИЛ-2 клетками крови по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о воспалительном ответе макроорганизма.

При рентгенологическом обследовании у 31 (83,8%) больного мезотимпанитом выявлен склеротический тип строения сосцевидного отростка.

При функциональном исследовании остроты слуха у пациентов страдающих мезотимпанитом (исследование восприятия шепотной и разговорной речи, камертональное исследование) выявлена тугоухость кондуктивного характера. Пороги звуковосприятия при исследовании костной проводимости не отличались от нормальных возрастных показателей. Однако, при длительном течении заболевания пороги звуковосприятия при исследовании костного звукопроведения, как правило, были повышены на высоких частотах.

Характеристика лиц страдающих хроническим гнойным средним отитом - эпитимпанитом. Эпитимпанит в 85,7% случаев встречался у трудоспособного возраста больных. У мужчин эпитимпанит встречался чаще (71,3%), чем у женщин (28,7%).

Основными жалобами больных, страдающих эпитимпанитом, при поступлении были: гноетечение из уха, причем 6 пациентов (28,7%) отмечали резкий неприятный запах отделяемого; головная боль - у 9 больных (42,9%). На боль в ухе указывали 8 человек (38,1%). Снижение слуха отмечали все больные, низкочастотный шум в ухе - 11 пациентов (52,4%), головокружение - 4 человека (19,0%).

При отоскопии больных, страдающих эпитимпанитом, у 11 (52,4%) выявлен дефект барабанной перепонки в задне-верхнем квадранте, а у 10 больных (47,6%) выявлен субтотальный дефект барабанной перепонки. Грануляции были обнаружены у 9 больных (42,9%), полипы - у 6

пациентов (28,5%), холестеатома - у 6 больных (28,5%), причем у двух из них - в сочетании с грануляциями. Отделяемое из уха было, в основном, гнойное. Гнилостный запах определялся у 11 больных (52,4%).

В посевах отделяемого из среднего уха у больных, страдающих эпитимпанитом, монофлора высевалась в 71,4% случаев (15 пациентов) и превалировала над смешанной флорой - у 6 больных (28,5%). Смешанная флора чаще всего была представлена микробными ассоциациями золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) с гемолитическим стрептококком (*Streptococcus haemolyticus*), палочкой протей (*Pr.vulgaris*), *Bact. pyocyaneum*, а также с грибами (*Aspergillus*).

При рентгенологическом исследовании сосцевидных отростков у больных, страдающих эпитимпанитом, отсутствие пневматизации выявлено у 10 пациентов (47,6%), деструкция костных стенок аттика - у 6 пациентов (28,5 %), понижение прозрачности антрума и деструкция периантральной области - у 3 человек (14,3 %), понижение прозрачности ячейек сосцевидного отростка - у 2 больных (9,5%).

При клиническом исследовании клеточного состава периферической крови у больных с эпитимпанитом выявили умеренный лейкоцитоз ( $9,9 \pm 0,4 - 107 \text{л}^*$ ), лимфопению ( $25,6 \pm 1,4\%*$ ), а также ускорение СОЭ (до  $13,9 \pm 2,4 \text{ мм/ч}^*$ ). (\* - различия достоверны в сравнении со среднестатистическими показателями здоровых лиц при  $p < 0,05$ ).

Иммунологические исследования периферической крови больных, страдающих эпитимпанитом, показали, что системные нарушения затрагивают и гуморальное, и Т-клеточное звенья иммунитета. Содержание IgM, IgG, IgA и ЦИК периферической крови больных, страдающих эпитимпанитом, было повышено по сравнению с контрольной группой. Увеличение содержания IgM у больных эпитимпанитом могло быть вызвано патогенной микрофлорой в очаге воспаления. Соотношение основных субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови при эпитимпаните также отличалось от среднестатистической нормы и имело тенденцию к повышению. Показатели CD25 периферической крови больных, страдающих эпитимпанитом, были снижены. Отмечалось значительное повышение индуцированной продукции ИЛ-2 клетками крови по сравнению с контрольной группой, что также свидетельствовало о воспалительном ответе макроорганизма.

При функциональном исследовании слуха больных, страдающих эпитимпанитом, было выявлено повышение порогов звуковосприятия при костном и воздушном звукопроведении на все частоты аудиометрической шкалы.

Характеристика лиц страдающих хроническим гнойным средним отитом, состоянием после радикальной операции на среднем ухе. Хронический гнойный средний отит с патологической

послеоперационной полостью встречался у трудоспособного населения в 72,2% случаев.

Причем, продолжительность оторреи после перенесенной радикальной операции до 5 лет была у 4 человек (22,2%), до 10 лет - у 8 пациентов (44,4%) и более 15 лет - у 6 больных (33,3%).

При отоскопии и отомикроскопии у 8 человек (44,4%) из 18 больных, страдающих хроническим гнойным средним отитом, состоянием после радикальной операции выявлены рубцовые мембраны в области аттикоантрального отдела, причем у 5 пациентов (27,8%) были грануляции и полипы, у одного больного (5,6%) выявлена холестеатома. Подушкообразную слизистую в области слуховой трубы выявили у 4 пациентов (22,2%). И лишь у 4 пациентов (22,2%) после удаления эпидермальных масс трепанационная полость была с хорошей эпителизацией.

В посевах из среднего уха у больных, страдающих хроническим гнойным средним отитом, состоянием после радикальной операции, была выявлена, главным образом, смешанная флора - у 6 больных (66,7%). При этом на первое место выступали грибково-микробные ассоциации, *Aspergillus* и *Candida* в сочетании со *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*.

При клиническом исследовании клеточного состава периферической крови у больных, страдающих хроническим гнойным средним отитом, состоянием после радикальной операции выявили лейкоцитоз ( $7,9 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$  \*), лимфопению ( $24,7 \pm 1,8\%$  \*), а также ускорение СОЭ (до  $13,9 \pm 1,6$  мм/ч \*). (\* - различия достоверны в сравнении со среднестатистическими показателями здоровых лиц при  $p < 0,05$ ).

Анализ результатов иммунологических исследований периферической крови у этих больных показал, что системные нарушения затрагивают как гуморальное, так и Т-клеточное звенья иммунитета. Отмечалось также значительное повышение индуцированной продукции ИЛ-2 клетками крови по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о воспалительном ответе макроорганизма. Нарушения в исследуемых звеньях иммунной системы можно расценивать, как состояние вторичного иммунодефицита.

При исследовании функционального состояния органа слуха у этих больных выявлено резкое снижение слуха, на все частоты аудиометрической шкалы.

Для наиболее полного изучения иммунных механизмов в патогенезе различных форм хронического гнойного среднего отита определялись показатели иммуноглобулинов в смывах со слизистой среднего уха больных, страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита.

Для получения смывов со слизистой оболочки среднего уха использовали шприц объемом 2 мл с тонким гибким внутривенным катетером. Забор материала производился после тщательного предварительного, сухого туалета и двукратной обработки кожи наружного слухового прохода 70° спиртом на металлическом зонде с ватой. Промывная жидкость (стерильный 0,9% изотонический раствор хлорида натрия), объемом 1 мл, посредством устройства вводилась в барабанную полость и под контролем зрения извлекалась из нее.

Данные исследования гуморальных факторов промывных жидкостей больных, страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели местного иммунитета смывов со слизистой оболочки среднего уха больных, страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита

Показатели местного иммунитета слизистой оболочки среднего уха	Ед. изм.	Группы обследуемых		
		Хронический гнойный средний отит - мезотимпанит	Хронический гнойный средний отит - эпитимпанит	Хронический гнойный средний отит, состояние после радикальной операции
IgM	мг/л	2,71±0,37	0,27±0,17	1,0±0,11
IgG	-	6,24±1,33	1,05±0,08	11,4±0,94
IgA	-	1,13±0,1	0,53±0,01	0,89±0,13
sIgA	-	64,7±11,4	54,1±4,2	42,7±5,3

По данным литературы о роли нарушений продукции цитокинов в патогенезе хронического воспаления нами на начальном этапе была предпринята попытка лимфотропного применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексной терапии с традиционной общепринятой терапией с целью восстановления цитокинового баланса и ликвидации воспалительной реакции в среднем ухе. Терапевтический эффект, предложенной иммунокорректирующей терапии хронического гнойного среднего отита оказался положительный. При хирургическом лечении больных также назначалась лимфотропная терапия препаратом ронколейкин. Наиболее благоприятные результаты были достигнуты у больных страдающих мезотимпанитом и у больных с патологической полостью после операции на ухе.

Сравнительный анализ групп обследуемых леченных курсом лимфотропной терапии выявил, что прекращение выделений у больных,

страдающих хроническим гнойным мезотимпанитом, происходило в основном на 5-7 сут (73,1%) - 19 пациентов. У больных, страдающих хроническим гнойным отитом - эптитимпанитом и состоянием после радикальной операции - в основном, на 8-10 сут (61,5%) - 8 пациентов и (63,6%) - 7 пациентов соответственно.

Положительная клиническая динамика у больных, страдающих хроническим гнойным мезотимпанитом, проявлялась в уменьшении чувства тяжести, прекращении бати в ухе - у 15 (57,7%) больных, головной боли у всех 6 (23,1%) больных. Исчезновение шума отмечали 12 (46,7%) больных. Улучшение слуха наблюдалось у 24 (92,3%) больных. Понижались пороги воздушной проводимости в среднем на  $10,1 \pm 1,34$  -  $12,4 \pm 1,48$  дБ у 22 (84,6%) больных. У 2 (7,7%) пациентов слух остался без изменений.

Клинически положительная динамика у больных, страдающих хроническим гнойным эптитимпанитом, проявлялась в прекращении головной боли у 6 больных, боли в ухе - у всех 5 пациентов. Шум в ушах и голове прекратился у 5 человек, снижение его интенсивности отметили 2 пациента. Улучшение слуха (в основной зоне речевых частот) отмечали 9 больных (69,2%). Так, при лимфотропной терапии препаратом ронколейкин понижались пороги воздушно-проведенных звуков в среднем на  $11,0 \pm 0,16$  дБ. У 4 больных (30,8%) слух остался без изменений.

Положительная динамика наблюдалась и у больных, страдающих хроническим гнойным средним отитом, состоянием после радикальной операции. Прекращение головной боли отмечалось у 8 больных (72,7%), головокружений - у 2 (18,2%) пациентов. Остальные больные отмечали снижение интенсивности как головных болей, так и головокружений. Исчезновение шума было у 8 пациентов (72,7%). уменьшение его интенсивности - у 2 больных (18,2%). У 1 больного (9,1%) шум остался без изменений. Улучшение слуха в зоне речевых частот в среднем на  $9,83 \pm 0,10$  -  $12,96 \pm 1,82$  дБ отмечали 9 больных (81,8%). У 2 больных (18,2%) слух остался без изменений.

Кроме того, у пациентов всех трех клинических групп четко наблюдались сдвиги в показателях клеточного состава периферической крови.

Проведенная иммунокоррекция препаратом ронколейкин привела к разнонаправленным сдвигам в системе местного секреторного иммунитета слизистой оболочки среднего уха при различных клинических формах хронического гнойного среднего отита. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели местного иммунитета слизистой оболочки среднего уха при лимфотропной терапии препаратом ронколейкин больных, страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита

Показатели местного иммунитета слизистой оболочки среднего уха	Ед. изм.	Группы обследуемых					
		Хронический гнойный средний отит - мезотимпанит		Хронический гнойный средний отит - эпитимпанит		Хронический гнойный средний отит, состояние после радикальной операции	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IgM	мг/л	2,71±0,37	0,54±0,12*	0,27±0,17	1,13±0,2*	1,0±0,11	0,38±0,12*
IgG	-	6,24±1,33	5,43±1,03	1,05±0,08	0,7±0,15*	11,4±0,94	10,24±2,07
IgA	-	1,13±0,1	2,21±0,37*	0,53±0,01	0,2±0,12*	0,89±0,13	1,13±0,05
sIgA	-	64,7±11,4	129,1±16,8*	54,1±4,2	57,3±5,1	42,7±5,3	74,1±9,2*

\* - различия достоверны ( $p < 0,05$ )

Положительная динамика иммунного статуса слизистой оболочки среднего уха наблюдается у больных, страдающих мезотимпанитом и больных с патологической полостью после операции на ухе. Снижение концентрации IgM и IgG, а также повышение концентрации секреторного IgA говорит об усилении ее барьерной функции и снижении остроты местной воспалительной реакции.

Положительная тенденция наблюдалась также у больных страдающих эпитимпанитом. Снижение концентрации IgG и IgA, на фоне повышения концентрации секреторного IgA, также указывал на снижение остроты местной воспалительной реакции.

Иммунологические показатели периферической крови представлены в табл.5.

Таблица 5

Показатели иммунного статуса организма при лимфотропной терапии препаратом ронколейкин больных, страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита

Показатели иммунитета периферич. крови	Ед. изм.	Группы обследуемых					
		Хронический гнойный средний отит - мезотимпанит		Хронический гнойный средний отит - эпитимпанит		Хронический гнойный средний отит, состояние после радикальной операции	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3	10 <sup>9</sup> /л	1,09±0,22	1,07±0,19	1,24±0,15	1,17±0,11	0,74±0,06	0,98±0,09*
CD4	-	0,59±0,14	0,64±0,09	0,83±0,12	0,74±0,06	0,41±0,05	0,56±0,09
CD8	-	0,41±0,07	0,4±0,05	0,61±0,1	0,45±0,08	0,25±0,03	0,32±0,05
CD4/CD8	-	1,44±0,19	1,6±0,24	1,36±0,04	1,64±0,14*	1,63±0,36	1,71±0,41
CD25	-	0,28±0,05	0,3 ±0,03	0,24±0,02	0,26±0,04	0,25±0,03	0,28 ±0,03
CD22	абс.	0,18±0,02	0,21±0,02	0,13±0,02	0,18±0,02*	0,15±0,03	0,16±0,02
ЦИК	у.е.	34,8±4,01	33,6±3,05	50,9±3,77	39,2±3,21*	33,51±2,03	32,14±1,05
IgM	г/л	1,62±0,09	1,56±0,08	1,67±0,19	1,58±0,08	1,97±0,12	1,28±0,09
IgG	-	15,34±1,45	13,89±0,94	10,9±1,45	10,00±0,36	6,89±2,34	9,56±0,28
IgA	-	1,58±0,08	1,72±0,18	2,21±0,24	1,92±0,16	1,23±0,14	1,52±0,11

\* - различия достоверны (p<0,05)

При сравнительном анализе групп обследуемых, леченных консервативной общепринятой терапией выявили, что прекращение выделений у больных, страдающих мезотимпанитом, происходило в основном на 9-11 сут (63,6%) - 7 пациентов. У 5 больных (62,5%) страдающих хроническим гнойным эпитимпанитом и 4 больных (57,1%), страдающих хроническим гнойным средним отитом, состоянием после радикальной операции - в основном, на 12-14 сут.

Иммунологические показатели периферической крови и смывов со слизистой оболочки среднего уха представлены в табл. 6 и 7.

Таблица 6

Показатели иммунного статуса организма при консервативной общепринятой терапии больных страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита

Показатели иммунитета периферич. крови	Ед. изм.	Группы обследуемых					
		Хронический гнойный средний отит - мезотимпанит		Хронический гнойный средний отит - эптитимпанит		Хронический гнойный средний отит, состояние после радикальной операции	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3	10 <sup>9</sup> /л	1,09±0,22	1,08±0,2	1,24±0,15	1,2±0,13	0,74±0,06	0,85±0,08
CD4	-	0,59±0,14	0,62±0,04	0,83±0,12	0,8±0,09	0,4±0,05	0,48±0,06
CD8	-	0,41±0,07	0,41±0,02	0,61±0,1	0,5±0,07	0,25±0,03	0,24±0,04
CD4/CD8	-	1,44±0,19	1,53±0,19	1,36±0,04	1,5±0,17	1,63±0,36	1,72±0,36
CD25	-	0,28±0,05	0,44±0,04*	0,24±0,02	0,48±0,04*	0,25±0,03	0,43±0,05*
CD22	абс.	0,18±0,02	0,26±0,02*	0,13±0,02	0,15±0,02	0,15±0,03	0,34±0,05*
ЦИК	у.е.	34,88±4,01	34,26±3,02	50,9±3,77	42,6±3,3*	33,51 ±2,03	32,3 ±2,12
IgM	г/л	1,62±0,09	1,6±0,07	1,67±0,19	1,62±0,06	1,97±0,12	1,03±0,07
IgG	-	15,3±1,45	14,8±0,92	10,9±1,45	9,64±0,44	6,89±2,34	7,75±1,49
IgA	-	1,58±0,08	1,62±0,09	2,21±0,24	2,13±0,05	1,23±0,14	1,29±0,08

\* - различия достоверны (p<0,05)

Таблица 7

Показатели местного иммунитета слизистой оболочки среднего уха при консервативной общепринятой терапии больных, страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита

Показатели местного иммунитета слизистой оболочки среднего уха	Ед. изм.	Группы обследуемых					
		Хронический гнойный средний отит - мезотимпанит		Хронический гнойный средний отит - эптитимпанит		Хронический гнойный средний отит, состояние после радикальной операции	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IgM	мг/л	2,71±0,37	1,46±0,19	0,27±0,17	0,19±0,02	1,0±0,11	0,89±0,13
IgG	-	6,24±1,33	7,43±1,25	1,05±0,08	1,07±0,42	11,4±0,94	7,24±0,97*
IgA	-	1,13±0,1	1,28±0,08	0,53±0,01	0,56 ±0,27	0,89±0,13	0,51±0,17*
sIgA	-	64,7±11,4	63,3±12,1	54,1±4,2	26,1±5,6*	42,7±5,3	39,4±4,6

\* - различия достоверны (p<0,05)

Результаты терапии свидетельствовали о хорошей эффективности препарата ронколейкин на момент лечения в сравнении с данными при традиционных способах (табл. 8)

Таблица 8

Результаты лечения больных с различными формами хронического гнойного среднего отита по группам обследуемых (абс. и %)

Результаты лечения	Группы обследуемых					
	Хронический гнойный средний отит - мезотимпанит		Хронический гнойный средний отит - эптитимпанит		Хронический гнойный средний отит, состояние после радикальной операции	
	Общепринятая консервативная терапия	Иммунокорригирующая лимфотропная терапия	Общепринятая консервативная терапия	Иммунокорригирующая лимфотропная терапия	Общепринятая консервативная терапия	Иммунокорригирующая лимфотропная терапия
Отличный	4(5,3%)	11(14,5%)	2(2,6%)	6(7,9%)	3(3,9%)	4(5,3%)
Хороший	3(3,9%)	8(10,5%)	2(2,6%)	2(2,6%)	1(1,3%)	3(3,9%)
Удовлетворит.	3(3,9%)	6(7,9%)	1(1,3%)	4(5,3%)	2(2,6%)	4(5,3%)
Неудовлетворит.	1(1,3%)	1(1,3%)	3(3,9%)	1(1,3%)	1(1,3%)	-
Всего	11(14,5%)	26(34,1%)	8(10,5%)	13(17,1%)	7(9,2%)	11(14,5%)

Таким образом, результаты наших исследований имеют важное значение для понимания механизмов хронического воспаления и роли цитокинов в патогенезе гнойного воспаления среднего уха, а фармакологическая коррекция иммунной недостаточности препаратом ронколейкин позволяет получить хорошие клинические результаты при лечении лиц с данной патологией. Все вышесказанное является объективной основой для включения в общепринятую схему лечения препарата ронколейкин.

## ВЫВОДЫ

1. Одним из важных патогенетических звеньев формирования различных форм хронического гнойного среднего отита, является иммунодефицитное состояние, характеризующееся нарушением клеточных и гуморальных факторов иммунной системы.
2. Предлагаемая усовершенствованная схема патогенетического лечения хронических гнойных средних отитов, предусматривающая лимфотропное применение ронколейкина как самостоятельно (монотерапия), так и в комплексе с общепринятыми средствами, способствует восстановлению нарушенного цитокинового баланса организма, более раннему восстановлению иммунного статуса больных, угасанию местной воспалительной реакции в среднем ухе и других признаков заболевания, более быстрому прекращению гноетечения, уменьшению сроков госпитализации, а также более продолжительной стойкой ремиссии.
3. Лимфотропная иммунокорригирующая терапия ронколейкином больных, страдающих хроническим гнойным средним отитом, показана при неосложненных формах заболевания, при низком или отрицательном эффекте других традиционно применяемых консервативных средств, а также при наличии противопоказаний к оперативному лечению.
4. Наиболее благоприятные результаты ронколейкин дает при лечении больных с мезотимпанитом и с патологической полостью после оперативного вмешательства (положительный эффект наблюдается у 73,1% и 71,4% пациентов соответственно). При эпитимпаните эффективность терапии с применением ронколейкина несколько ниже - 61,5% случаев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанием для иммунокорригирующей лимфотропной терапии хронического гнойного среднего отита ронколейкином является наличие иммунодефицитного состояния, отсутствие эффекта при лечении антибиотиками, другими патогенетическими и симптоматическими средствами, наличие противопоказаний к оперативному лечению.
2. Лимфотропное лечение хронического гнойного воспаления среднего уха ронколейкином включает введение его в дозе 250 тыс. МЕ, один раз в сутки через день, после предварительного подкожного введения в область проекции позадишных лимфатических узлов на сосцевидном отростке 2 мл 1-2% раствора новокаина. Курс лимфотропной терапии составляет 3 инъекции.
3. Лимфотропная иммунокорригирующая терапия больных, страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита, препаратом ронколейкин, может быть использована как при монотерапии, так и в сочетании с другими видами местного и общего лечения.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Савчук О.В. Влияние рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) на микробную флору среднего уха у больных хроническим средним отитом / О.В. Савчук // Тез. докл. итоговой конф., воен-науч. о-ва слушателей 1 факультета и клин, ординаторов. - СПб., 2003. - С. 119.
2. Савчук О.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в консервативной терапии хронических гнойных средних отитов / О.В. Савчук, А.В. Соловьев, В.Н. Цыган // Рос. оториноларингология. - 2003. - №2. - С. 112-115.
3. Савчук О.В. Роль иммунокорригирующей терапии в консервативном лечении средних отитов / О.В. Савчук, А.В. Соловьев, В.Н. Цыган // Рос. оториноларингология. - 2003. - №1. - С. 162-164.
4. Савчук О.В. Роль иммунокорригирующей терапии в консервативном лечении хронических гнойных средних отитов / О.В. Савчук // Тез. докл. итоговой конф., воен-науч. о-ва слушателей 1 факультета и клин, ординаторов. - СПб., 2003. - С. 118.
5. Савчук О.В. Метод оценки местного иммунитета слизистой оболочки среднего уха при хронических гнойных средних отитах / О.В. Савчук, А.В. Соловьев, В.Н. Цыган // Материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию со дня рождения Н.П. Симановского «Н.П. Симановский — основоположник отечественной отоларингологии». - СПб., 2004. - С. 187.
6. Савчук О.В. Метод проведения смывов / О.В. Савчук // Материалы итоговой конф. воен.-науч. о-ва слушателей и ординаторов 1 факультета. СПб., 2004. - С. 128.
7. Савчук О.В. Методика получения смыва со слизистой оболочки среднего уха / О.В. Савчук, А.В. Соловьев, В.Н. Цыган // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. - СПб., 2004. - Вып. 35. - С. 97.
8. Савчук О.В. Способ консервативной терапии хронических гнойных средних отитов / О.В. Савчук, А.В. Соловьев, В.Н. Цыган // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. - СПб., 2004. - Вып. 35. - С. 96-97.
9. Савчук О.В. Применение ронколейкина в консервативной терапии хронических гнойных средних отитов / О.В. Савчук, А.В. Соловьев, В.Н. Цыган // Материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию со дня рождения Н.П. Симановского «Н.П. Симановский -

основоположник отечественной отоларингологии». - СПб., 2004. - С. 188-189.

- Ю.Савчук О.В. Цитокин-опосредованные механизмы развития иммуносупрессии у больных с гнойной ЛОР-патологией / О.В. Савчук, А.В. Соловьев, В.Н. Цыган // Материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию со дня рождения Н.П. Симановского «Н.П. Симановский — основоположник отечественной отоларингологии». - СПб., 2004.-С. 190-191.
- П.Савчук О.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронквлейкина) в консервативной терапии хронических гнойных средних отитов / О.В. Савчук // Тезисы Всерос. конф., посвященной 80-летию со дня рождения И.Б. Солдатов «Проблема реабилитации в отоларингологии - Самара, 2003.-С. 112-113.

Подписано в печать 6.05.04

Формат 60x84 1/16

Объем 11/4 п.л.

Тираж 100 экз.

Заказ №546

Типография ВМедА,

194044, СПб, ул. Академика Лебедева, 6





\$ · 9647.

Подписано в печать 16.04.04.

Объем 1 пл. \_\_\_\_\_ Тираж 100 экз.

Типография ВМедА,

194044, СПб., ул. Академика Лебедева, 6

Формат 60x84 1/16

Заказ № 170