

Топическая цитокиноterapia в оториноларингологии

Методические рекомендации для врачей

Центр иммунотерапии «Иммунохелп»
Москва – 2020

Коллектив авторов:

Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Богомильский М.Р., Пчеленок С.В.
ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет

Юдина С.М.

Курский государственный медицинский университет

Снимщикова И.А.

Медицинский институт Орловского государственного университета

Коновалова М.И.

Смоленская государственная медицинская академия

Галкина Т.А., Шустицкая А.С.

ФГУ Научно-клинический центр оториноларингологии

Оглавление	
Топическая цитокиноterapia	4
Механизм действия препарата	5
Области применения	7
Цитокиноterapia в оториноларингологии	7
Локальная цитокиноterapia в консервативном лечении острых гайморитов	8
Локальная цитокиноterapia в консервативном лечении хронических тонзиллитов	12
Локальная цитокиноterapia в консервативном лечении хронических тонзиллитов и гипертрофии аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией у детей	15
Топическая аутоцитокиноterapia в лечении поллиноза	22
Цитокиноterapia у больных острыми и хроническими средними отитами	26
Оценка безопасности	29

Топическая цитокиноterapia

В настоящее время все более широкое применение в клинике находят препараты патогенетического действия, осуществляющие терапевтические эффекты через физиологическую регуляцию патологических процессов в организме. Перспективным направлением в этой области является цитокиноterapia. По своей сути цитокины являются универсальными медиаторами межклеточных взаимодействий, т.е. теми молекулами, при помощи которых клетки иммунной системы и других систем организма «общаются» друг с другом. Биологическая роль этих регуляторных пептидов неоспорима при развитии широкого круга патофизиологических процессов: в частности, процессы повреждения и воспаления тканей, с одной стороны, и процессы репарации и регенерации, с другой стороны, регулируются цитокинами.

Цитокины обладают такими свойствами, как плейотропность, каскадность, синергизм и антагонизм, что в каждом конкретном случае приводит к уникальности регуляции межклеточных взаимодействий при развитии того или иного процесса. Таким образом, сильной стороной применения цитокинотерапии является физиологичность и в то же время своеобразность действия цитокинов на патогенез различных заболеваний. Ярким примером может служить иммуномодулирующее действие данных пептидов: в случае недостаточных механизмов активации клеток, которая может быть обусловлена дисбалансом выработки цитокинов, применение цитокинов как терапевтического средства приводит к усилению функциональной активности клеток иммунной системы, и наоборот, при гиперактивности этих клеток дополнительная доза цитокинов вызывает нормализацию их деятельности.

Естественно, что такое действие обосновывает применение цитокинов при широком круге заболеваний.

Иммуотропный препарат Суперлимф представляет собой стандартизированный комплекс противомикробных пептидов и цитокинов, среди которых определена активность интерлейкинов (ИЛ-1, 2, 6), фактора некроза опухоли α (ФНО α), фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов (МИФ), трансформирующего фактора β (ТФР β). Комплексный состав препарата не только позволяет расширить область его применения, но опять-таки максимально приближает его действие к физиологическому, так как в организме регулирующее действие цитокинов на клетки-мишени определяется не индивидуальной молекулой, а их композицией.

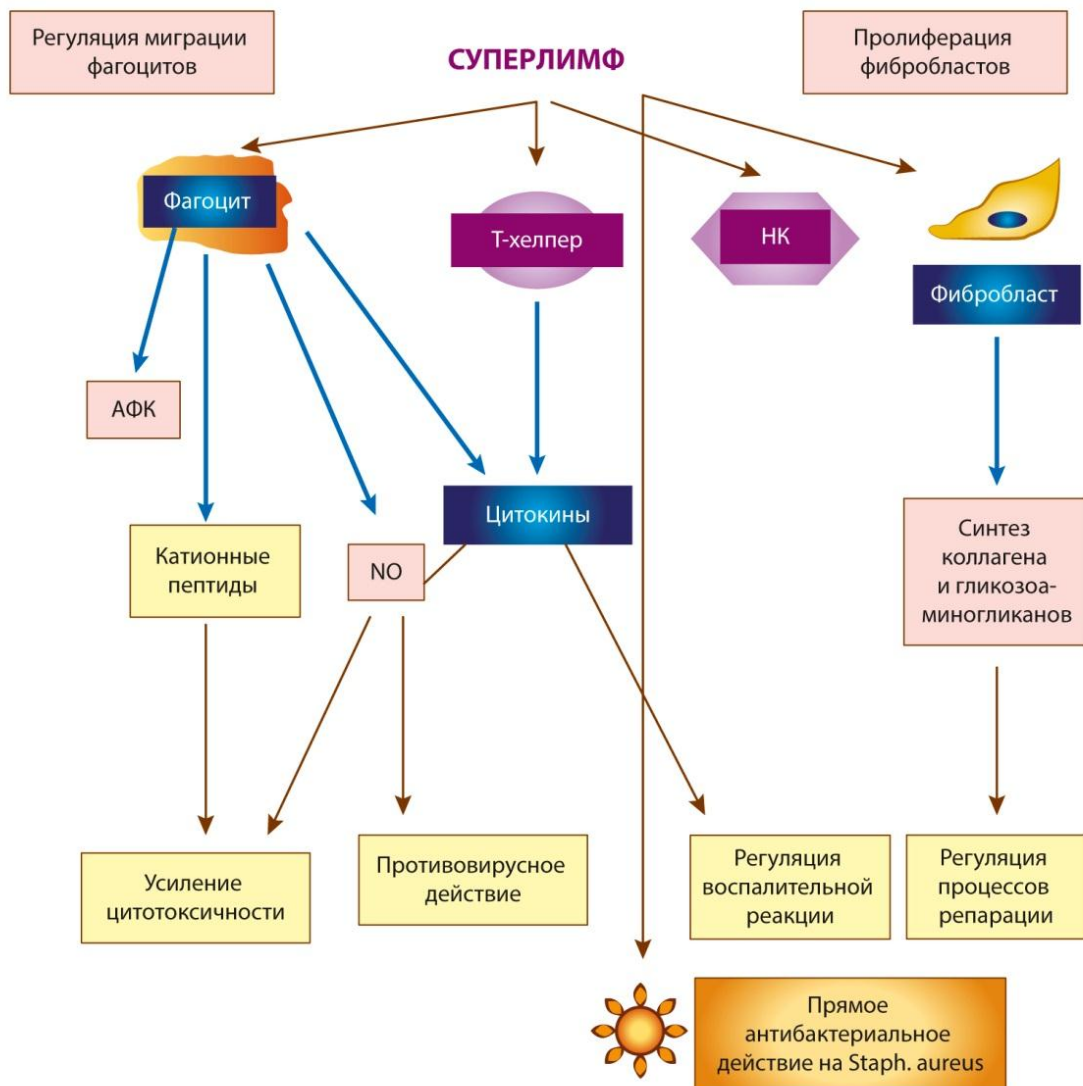
Препарат Суперлимф разработан на кафедре иммунологии Российского государственного медицинского университета. Механизмы действия и клиническая эффективность препарата изучались более 15 лет.

Механизм действия препарата

Основной механизм действия Суперлимфа связан с активацией клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилением взаимодействий между этими клеточными элементами (рис. 1). Препарат стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку ими активных форм кислорода и азота, продукцию клетками собственных цитокинов, регулирует их миграцию, активирует противоопухолевую цитотоксичность и способствует гибели внутриклеточных паразитов. В то же время Суперлимф регулирует функциональную активность фибробластов, синтез ими коллагена и гликозамингликанов.

Кроме того, под влиянием экзогенных цитокинов происходит изменение собственного цитокинового фона тканей, что индуцирует приток в очаг в основном мононуклеарных цитокинов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. Усиление функциональной активности макрофагов способствует более быстрой резорбции продуктов распада и усилению репаративных процессов с полным восстановлением дефекта без образования грубых рубцов.

В настоящее время продемонстрировано прямое антибактериальное действие препарата (противостафилококковое и противострептококковое), а также опосредованное – через активацию выхода лизосомальных ферментов, в частности катепсина Д из лизосом лейкоцитов. Противовирусное действие Суперлимфа обусловлено как прямым действием на вирусы I и II типов, так и непосредственным – через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофагов, натуральных киллеров и др.).



УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ:



Рисунок 1. Механизм действия препарата Суперлимф.

Области применения

Таким образом, с одной стороны, Суперлимф применяют в терапии заболеваний различной этиологии, с другой – в терапии воспалительных заболеваний, сопровождающихся развитием локального иммунодефицита.

Фармакологические свойства

Суперлимф снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию, предупреждает образование грубых рубцов, оказывает прямое антибактериальное и противовирусное действие, обладает антиоксидантной активностью.

Цитокиноterapia в оториноларингологии

Воспалительные заболевания органов дыхания до настоящего времени остаются одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено их распространенностью, тенденцией к хроническому и рецидивирующему течению, недостаточной эффективностью традиционных методов лечения.

Значительный интерес в изучении клеточных и молекулярных основ развития и функционирования иммунной системы позволил существенно изменить представления о роли иммунных механизмов в патогенезе многих заболеваний, в том числе респираторного тракта. В последние годы установлено, что острые и хронические воспалительные реакции могут быть обусловлены нарушением процессов пролиферации и апоптоза, а развитие иммуносупрессии при иммунодефицитах – негативными последствиями активации клеток и дисбалансом продукции цитокинов.

Вместе с тем роль цитокинов в системе локального иммунитета слизистых при ряде воспалительных заболеваний, в том числе респираторного тракта изучено недостаточно, а механизмы формирования иммунодефицита при заболеваниях лор-органов нуждаются в уточнении. До настоящего времени нет единого мнения о состоянии системного иммунитета и факторов местной защиты слизистых верхних дыхательных путей у этих больных, не определена значимость иммунологических критериев оценки активности воспалительного процесса при назначении локальной иммунокоррекции. Это обосновывает актуальность разработки новых патогенетических обоснованных подходов к терапии данных заболеваний.

Поскольку патологические процессы, и в том числе инфекции, всегда сопровождаются дисбалансом продукции цитокинов, в первую очередь на уровне поврежденного органа, то наиболее адекватным методом лечения представляется иммунотерапия препаратами, корригирующими цитокиновый статус, а определение уровня провоспалительных цитокинов имеет диагностическое и прогностическое значение и используется для оценки эффективности проводимой терапии.

В результате проведенных экспериментальных исследований (Снимщикова И.А., 2001; Шустецкая А.С., 2002) установлено, что

предварительная обработка лимфоцитов доноров и больных острыми гайморитами препаратом Суперлимф в дозе 10 мкг/мл приводила к ингибции спонтанного и дексон-индуцированного апоптоза. Внесение в культуру нейтрофилов Суперлимфа вызывает снижение апоптотической активности нейтрофилов, повышение как спонтанной, так и стимулированной продукции миелопероксидазы, усиление спонтанной и люминолин-индуцированной хемолуминесценции, что приводит в итоге к повышению их цитотоксической активности. Инкубация нейтрофилов больных с Суперлимфом в дозе 10 мкг/мл сопровождается достоверным снижением клеточной адгезии. Препарат Суперлимф обнаруживает достаточно высокую антистафилококковую и антистрептококковую активность.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что Суперлимф в оптимальной концентрации оказывает иммуномодулирующее действие на лимфоциты и нейтрофилы доноров и больных острыми гайморитами, а также проявляет антибактериальную активность в отношении *S. aureus* и *S. pyogenus*. Это послужило обоснованием для местного применения препарата Суперлимф при лечении гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов, а также разработки показаний к проведению локальной иммунокоррекции и оценки ее клинической эффективности.

Патогенетическое обоснование применения препарата:

– Уменьшение числа регуляторных субпопуляций лимфоцитов на этапе активации у 43% больных с гайморитом и 22% с тонзиллитом.

– Угнетение митоген-индуцированной экспрессии рецептора к ИЛ-2 (CD25+) на поверхности лимфоцитов больных, дефицит CD22+ приводят к снижению ответа лимфоцитов на антигенный стимул.

– Преобладание пролиферации над апоптозом у незначительной части больных (8% с гайморитами и 12% с тонзиллитами).

– Высокая продукция ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-1 β – в 4 раза у 70% больных по сравнению с донорами.

– Снижение ИНФ γ .

Нарушение процессов пролиферации и апоптоза лимфоцитов, обусловленное действием различных факторов (избыток ФНО α , повторная стимуляция, в том числе патогенными агентами) может рассматриваться как один из механизмов развития вторичного иммунодефицита у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями лор-органов, что является основанием для разработки адекватных методов лечения.

Клинические испытания препарата Суперлимф продемонстрировали его эффективность в терапии следующих патологий.

Локальная цитокиноterapia в консервативном лечении острых гайморитов

Значительное место среди воспалительных заболеваний лор-органов занимают воспалительные заболевания околоносовых пазух, которые

сопровождаются либо возникают в результате нарушений различных звеньев иммунной системы. В последние годы в патогенезе острых хронических синуситов установлена важная роль системных и локальных иммунологических механизмов. Снижение количества и нарушение функций макрофагов и нейтрофилов имеет решающее значение в течении и исходе воспалительных заболеваний околоносовых пазух. В настоящее время установлена важная роль цитокинов в развитии адекватного иммунного ответа слизистых на внедрение инфекции. На основе данных по регулируемому влиянию эндогенных цитокинов на развитие иммунного ответа, воспаления и регенерации обоснованным будет применение препарата Суперлимф – комплекса природных цитокинов. При этом важной представляется оценка эффективности Суперлимфа как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антибактериальной терапией острых гайморитов.

Клинические исследования проводились:

I. В областной клинической больнице г. Курска И.А.Снимщиковой.

Исследуемая группа состояла из 113 пациентов с острым гайморитом, распределенных на 3 группы: в 1-ю группу были включены больные (53 человека), которым проводилась традиционная терапия, включавшая пункцию и дренирование пораженной пазухи, промывание ее растворами антисептиков, местное введение антибиотиков с учетом чувствительности микрофлоры, физиолечение; 2-ю группу составили 40 больных, получавших локальную монотерапию с препаратом Суперлимф; 3-ю группу – локальную монотерапию с Лейкинфероном (20 пациентов).

Схема применения препарата

Пациентам II и III группы препараты Суперлимф и Лейкинферон вводились на 3% растворе оксипропилметилцеллюлозы через дренаж в гайморовую пазуху, предварительно промытую физиологическим раствором, 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Материалы и методы исследования

Выраженность клинических симптомов оценивалась в баллах по разработанным критериям. Оценка клинической эффективности локальной иммунотерапии проводилась в 4-балльной системе по совокупности следующих симптомов: выраженность головной боли, отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа, нарушения носового дыхания, количество и характер отделяемого из пазух по данным передней риноскопии.

Также использовались результаты клинико-лабораторных – оценка мукоцилиарного клиренса и инструментальных методов исследования – компьютерная томография придаточных пазух носа до, после лечения и в отдаленные периоды (6–12 мес.).

Результаты исследований

При поступлении выраженность симптомов по сумме баллов у пациентов всех групп была примерно одинаковой. На 5-е сутки лечения у большинства больных 2-й группы наблюдалось почти полное купирование воспалительного

процесса в гайморовых пазухах а у пациентов 3-й группы положительная динамика клинических симптомов была менее выражена. При этом у 68% больных контрольной группы на 5-е сутки лечения еще сохранялись симптомы воспалительного процесса. Полное выздоровление у больных 2-й и 3-й группы наступало на 5–7-е и 8–9-е сутки соответственно, в то время как у больных 1-й группы – только на 10–12-е сутки.

Оценка мукоцилиарной системы показала, что локальная иммунокоррекция приводила к более быстрому восстановлению транспортной функции мерцательного эпителия слизистой оболочки полости: при местном применении Суперлимфа – к 5-м суткам, Лейкинферона – к 8-м суткам по сравнению с больными контрольной группы – к 10–12-м суткам.

Динамика купирования воспалительного процесса по данным компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух носа показала, что если до лечения у всех больных определялся выраженный отек слизистой оболочки пораженной гайморовой пазухи, наличие жидкостного содержимого, уменьшение ее объема в несколько раз, то при контрольном КТ-исследовании на 5-е сутки после проведения локальной цитокинотерапии с препаратом Суперлимф объем пазух и толщина слизистой оболочки восстанавливались до нормы содержимого в пазухе не определялось. У больных 3-й группы на 5-е сутки отмечалось значительное уменьшение отека слизистой оболочки пазух, а нормализация ее состояния наблюдалась к 8-м суткам. У больных контрольной группы на 5-е сутки заметной динамики воспалительного процесса в пазухах не выявлено. Нормализация состояния поврежденной пазухи отмечалась лишь к 10–12-м суткам лечения.

II. В Федеральном научно-клиническом центре оториноларингологии г. Москвы А.С.Шустицкой.

Исследуемые группы: 92 пациента в возрасте от 18 до 60 лет с острым верхнечелюстным синуситом и 25 больных, составлявшие контрольную группу. Верхнечелюстные пазухи были поражены с двух сторон у 18 больных, с одной стороны – у 46 больных. Сочетание воспаления в гайморовой пазухе с фронтитом наблюдалось у 20 больных, с этмоидитом – у 6 больных, пансинусит – у 2 больных.

Больные были распределены на три группы в зависимости от проводимой терапии: 1-ю группу составили 35 пациентов, у которых Суперлимф применялся в виде монотерапии путем его введения через дренаж в гайморову пазуху; 2-ю группу составили 32 пациента, которым Суперлимф вводили локально в гайморову пазуху, чередуя с введением в пазуху раствора диоксидина и сочетая с внутримышечной антибактериальной терапией пенициллином 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 5–7 сут.; 3-я группа состояла из 25 пациентов, которым проводилась антибактериальная терапия пенициллином в сочетании с промыванием гайморовой пазухи раствором фурациллина с последующим введением в пазуху раствора диоксидина.

Критерии включения больных в исследование:

– мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет;

- клинический диагноз «острый верхнечелюстной синусит», выявленный впервые;
- больные, не получавшие антибактериальную и иммуномодулирующую терапию в течение последних 6 месяцев.

Схема применения препарата

Перед процедурой содержимое ампулы растворяли в 3 мл стерильной воды для инъекций. После анемизации слизистой полости носа 0,1% раствором адреналина и обезболивания слизистой нижнего носового хода 10% раствором лидокаина в пазуху путем пункции через нижний носовой ход вводили катетер, через который проводилось промывание пазухи физиологическим раствором до чистой промывной жидкости. Препарат набирали стерильным шприцем и вводили в пазуху 1 раз в день в течение 4–5 сут. В общий носовой ход вставлялись турунды, пропитанные препаратом Суперлимф.

Материалы и методы обследования

– Клинический осмотр лор-органов, включающий переднюю риноскопию (носовая перегородка, состояние слизистой оболочки полости носа, наличие свободного отделяемого в общем и среднем носовом ходе), фарингоскопию, ларингоскопию, отоскопию, перкуссию и пальпацию околоносовых пазух.

– Рентгенографии околоносовых пазух в носоподбородочной проекции.

– Исследование микрофлоры аспирационного материала.

Воспалительный процесс в верхнечелюстных пазухах оценивался по совокупности следующих клинических симптомов: температура, головная боль, выделения из носа, нарушение носового дыхания, степень выраженности отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа.

В исследуемые группы отбирались больные с одинаковой выраженностью клинических симптомов, равной 9–10 баллам при поступлении в клинику. Далее степень выраженности клинических симптомов оценивалась в динамике на 1, 3, 5-е сутки лечения, перед выпиской и спустя 6 месяцев после прекращения лечения (1 раз в месяц).

Результаты исследований

Анализ клинических результатов показал высокую эффективность локальной цитокинотерапии с использованием препарата Суперлимф у больных с острым гайморитом. Уже на 3-и сутки лечения выявляется значительная разница в динамике клинических симптомов. У больных 1-й и 2-й группы, получавших препарат Суперлимф, к 5–7-м суткам воспалительный процесс в верхнечелюстных пазухах почти полностью купировался. У 20% больных исчезновение всех симптомов наблюдалось на 5-е сутки. Сумма баллов при монотерапии Суперлимфом равнялась $0,8 \pm 0,3$, при комбинированном методе – $0,83 \pm 0,20$, при базисной терапии – $3,0 \pm 0,3$.

Полное выздоровление у больных, получавших локальную цитокинотерапию, наблюдалось на 6–7-е сутки, у больных контрольной группы – на 8–10-е сутки. Обращает на себя внимание тот факт, что

монотерапия приводит к более быстрому купированию головной боли (на 3-и сутки) по сравнению с контролем (на 5-е сутки). Выделения из полости носа, уменьшение отека слизистой оболочки полости носа и восстановление носового дыхания в опытной группе наблюдалось на 6-е сутки, в контрольной группе – на 8–9-е сутки.

Существенных различий между группами, получавших монотерапию и комбинированную терапию Суперлимфом (1-я и 2-я группа), не выявлено. Однако следует отметить, что во II группе применялись системные антибиотики, которые могут вызвать системные побочные эффекты и привести к развитию вторичного иммунодефицита.

Динамика показателей иммунного статуса на фоне локальной цитокинотерапии

У больных с острыми гайморитами выявляются нарушения как со стороны системного иммунитета, так и факторов местной защиты слизистых оболочек гайморовых пазух. Так, было установлено выраженное уменьшение числа Т- и В-лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации в сочетании с усилением их апоптотической активности. На фоне локальной цитокинотерапии отмечалась нормализация количества CD4+, CD8+, CD22+ лимфоцитов по сравнению с больными контрольной группы, у которых эти показатели значений нормы не достигали. Наблюдалось снижение активности лизосомальных ферментов лейкоцитов: β -глюкозидазы и катепсина Д, снижение выработки кислородных радикалов. Это сочеталось с восстановлением после локальной цитокинотерапии функциональной активности лимфоцитов. Кроме этого, следует отметить снижение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и повышение ИЛ-4 в сыворотке крови.

Таким образом, применение Суперлимфа в качестве монотерапии способствовало более быстрому восстановлению нарушенных показателей локального иммунитета слизистых оболочек верхнечелюстных пазух.

Вывод

Проведенные исследования показали высокую клиническую эффективность локального применения препарата Суперлимф по сравнению с традиционным лечением и обосновали возможность их использования в качестве монотерапии для быстрого и стойкого купирования воспалительного процесса в гайморовых пазухах, обеспечивающего сокращение сроков лечения и развитие рецидивов.

Локальная цитокинотерапия в консервативном лечении хронических тонзиллитов

Проблема тонзиллярной болезни является приоритетной в оториноларингологии в виду широкого распространения хронического тонзиллита (ХТ) среди различных групп населения (до 47%).

У больных хроническим тонзиллитом выявляются различные нарушения в клеточном, гуморальных звеньях и факторах неспецифической защиты, что,

вероятно, обусловлено длительной персистенцией инфекции в миндалинах, способствующей снижению их барьерной и иммунорегуляторной функций.

ХТ, сопровождаясь развитием иммунодефицитного состояния как на локальном, так и на системном уровне, имеет нарушение иммунного баланса в системе цитокинов. В связи с этим в последние годы большое значение придается поиску и применению в комплексной терапии лиц с ХТ иммуномодулирующих средств, в том числе препаратов для локальной цитокинотерапии, т.к. даже при декомпенсированной форме ХТ иммунологические резервы миндалин не исчерпаны.

Исследуемая группа состояла из 100 больных хроническим тонзиллитом, из которых 35 больным была проведена терапия препаратом Суперлимф (1-я группа), 35 – препаратом Лейкинферон (2-я группа), 30 больным – человеческим лейкоцитарным интерлейкином (3-я группа). Контрольная группа состояла из 30 пациентов (4-я группа), консервативное лечение которым на момент наблюдения не проводилось.

По возрасту, давности заболевания, частоте и длительности обострений статистических отличий между группами не выявлено.

Показания к проведению локальной иммунокоррекции:

- наличие хронического тонзиллита в стадии компенсации или субкомпенсации;
- рецидивирующее течение заболевания;
- неэффективность предшествующей терапии препаратами тимуса, низкоиммуногенными вакцинами.

Схема применения препарата

Предварительно с целью санации лакун миндалин их промывали 0,004% раствором гипохлорита натрия, после чего препарат Суперлимф вводили местно в форме мази на основе оксипропилметилцеллюлозы путем низкочастотного ультразвукового фонофореза миндалин на аппарате «Тонзиллор». Курс лечения состоял из 4–5 сеансов.

Материалы и методы исследования

Выраженность клинических симптомов оценивалась в баллах по разработанным критериям, также использовались результаты клинко-лабораторных и инструментальных методов исследования до, после лечения и в отдаленные периоды (6–12 мес.).

Клиническую эффективность терапии оценивали в 3-балльной системе по выраженности симптомов активности воспалительного процесса в ткани миндалин: размер миндалин, гиперемия слизистой оболочки носовой и ротовой частей глотки, миндалин, отечность дужек и язычка, содержание лакун. Эффект от локальной цитокинотерапии считали отличным при купировании признаков локального воспаления в миндалинах до 4–5 баллов, хорошим – до 6 баллов, удовлетворительным – до 7–8 баллов.

Результаты исследований

На фоне локальной цитокинотерапии к 3–4-м суткам уменьшалась отечность и гиперемия слизистых, размеры миндалин. После курса лечения отличный результат был отмечен у 88,6% пациентов 1-й группы, у 74,3% – 2-й группы и у 57,1% – 3-й группы, хороший – у 11,4; 20,0 и 32,9% соответственно, удовлетворительный – только у 2 больных 2-й группы и 3 – 3-й группы (10%). При этом отмечалось быстрое исчезновение болезненности при глотании, саднения в горле. У пациентов 4-й группы положительной динамики симптомов хронического тонзиллита на период наблюдения зарегистрировано не было.

Диспансерное наблюдение за больными в течение 10–12 мес. показало, что межрецидивный период в 1-й группе превышал 6 мес. у 91,4% пациентов, во 2-й и 3-й – у 80 и 66,7% соответственно. Снижение частоты рецидивов заболевания сопровождалось уменьшением количества курсов антибактериальной терапии.

Динамика показателей иммунного статуса на фоне локальной цитокинотерапии

На фоне локальной цитокинотерапии с препаратами Суперлимф или Лейкинферон наблюдалось повышение исходно сниженного числа CD4+, CD8+, CD22+ лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих активационные маркеры (CD25 и HLA-DR), что является важным обстоятельством в восстановлении функциональной активности лимфоцитов и усиления их чувствительности к антигенным стимулам. После курса локальной цитокинотерапии у пациентов отмечались статистически достоверные изменения клеточного состава, а также функциональной активности нейтрофилов лакунарных смывов. В цитограммах значительно уменьшалось количество нейтрофилов, увеличивалось число эпителиальных клеток и лимфоцитов. Динамика восстановления дисфункции нейтрофилов на фоне локальной цитокинотерапии характеризовалась стойкой нормализацией их метаболической активности у большинства пациентов.

Изучение цитокинового статуса на фоне локальной цитокинотерапии показало, что под влиянием Суперлимфа и Лейкинферона наблюдается снижение концентрации провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИНФ γ) и нормализация их уровня в лакунарных смывах.

В отдаленном периоде (через 6 мес.), наряду с сохранением хорошего клинического результата после локальной цитокинотерапии, у 31% больных выявлена тенденция к повышению концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6), числа нейтрофилов в лакунарных смывах, что свидетельствует о нестойком купировании воспалительного процесса в ткани миндалин и необходимости назначения повторного противорецидивного курса для поддержания клинко-иммунологической ремиссии.

Вывод

Лучший клинический эффект отмечался у больных хроническим тонзиллитом при местной иммунокоррекции препаратами Суперлимф или Лейкинферон. Однако локальное применение Суперлимфа сопровождалось более быстрым и стойким купированием воспалительного процесса в тканях миндалин.

Локальная цитокиноterapia в консервативном лечении хронических тонзиллитов и гипертрофии аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией у детей

Шейные лимфаденопатии в детском возрасте чаще всего встречаются в оториноларингологической практике. По данным ряда авторов, частота шейного лимфаденита при хронических тонзиллогенных заболеваниях у детей за последние годы значительно возросла.

Нёбные и глоточная миндалины, являясь частью лимфаденоидного глоточного кольца и обладая всеми свойствами иммунокомпетентных органов, выполняют защитную функцию при адаптации организма к факторам внешней среды.

Взаимосвязь между иммунитетом и хроническим тонзиллитом носит весьма сложный характер. Нарушение фагоцитарной функции моноцитов миндалин, связанное с нарушением продукции цитокинов, имеет следствием снижение возможностей элиминации антигенов, внутриклеточного персистирования вирусов, снижение антимикробной, противогрибковой, антипротозойной защиты. Таким образом, ХТ является иммунодефицитным состоянием, обусловленным дефектом системы мононуклеарных фагоцитов. Изменения в ЛУ лишь свидетельствуют об активности и состоянии ответа лимфатической ткани на патологический агент.

В последние годы в связи с возрастанием частоты заболеваний, обусловленных иммунодефицитными состояниями, все более заметную роль в патологии играет группа латентных вирусов семейства *Herpesviridae* и внутриклеточных прокариотов, хламидий и микоплазм, которые в случае латентной и хронической репликации в орофарингеальном эпителии вызывают выраженный дисбаланс в клеточном иммунитете детей и усугубляют, таким образом, течение хронических воспалительных заболеваний лимфоглоточного кольца, что служит основанием для применения иммуномодуляторов в лечении этих инфекций.

Исследуемые группы состояли из 59 детей в возрасте от 5 до 16 лет (5–7 лет – 12 детей, 8–12 лет – 22 ребенка, 13–16 лет – 25 детей), находящихся на обследовании и лечении в лор-клинике педиатрического факультета РГМУ на базах ГУ Российской детской клинической больницы Росздрава г. Москвы и Детской городской поликлиники №30 г. Москвы с хроническим тонзиллитом, осложненным шейной лимфаденопатией (37 детей), и сочетанием хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией (22 ребенка), с частотой обострения хронического

воспалительного процесса в области лимфоглоточного кольца от 4 до 6 раз в год и имеющейся при этом стойкой шейной лимфаденопатией больше 1 года.

Дети, включенные в исследование, были распространены на четыре группы в зависимости от диагноза и проводимого лечения. 1-ю и 2-ю группы составили 21 и 12 детей соответственно, получившие терапию препаратом Суперлимф («Иммунохелп» РГМУ, Россия), 3-ю и 4-ю группы составили 16 и 10 детей соответственно, пролеченные курсом традиционной терапии.

Контрольную группу составили 12 здоровых детей в возрасте от 5 до 15 лет, не имеющих признаков хронического воспалительного процесса в миндалинах, с отсутствием указаний на перенесенные ранее ангины, не относящихся к группе часто болеющих детей, а также не имеющих увеличенных ЛУ какой-либо из шейных групп.

Распределение больных в группах было случайным.

Схема применения препарата

Лечение хронического тонзиллита, осложненного шейной лимфаденопатией (1-я группа), проводилось по следующей схеме.

Ежедневно однократно осуществлялось последовательное промывание лакун миндалин 0,9% раствором натрия хлорида с целью очистки лакун от патологического содержимого и свежеприготовленным раствором препарата Суперлимф, после чего сразу же проводился электрофорез на область подчелюстных ЛУ с Суперлимфом.

Для приготовления раствора Суперлимфа содержимое флакона растворяли в 4 мл физиологического раствора, затем набирали рассчитанное на массу тела необходимое количество растворенного препарата и добавляли к 40 мл физиологического раствора. Дозировка препарата составила 20–50 мкг на процедуру. Для проведения электрофореза на область подчелюстных ЛУ содержимое ампулы растворяли в 2 мл дистиллированной воды и набирали необходимое количество раствора. Дозу препарата рассчитывали в зависимости от массы тела ребенка – 1,5 мкг/кг.

Введение раствора Суперлимфа осуществляли с помощью аппарата «Поток-1» раздвоенным электродом на место проекции подчелюстных ЛУ с положительного полюса, при плотности силы тока $0,05 \text{ мА/см}^2$ и максимальной силе тока 1,0 мА в течение 10–15 мин. Отрицательный электрод устанавливали на нижнюю часть шейного отдела позвоночника. Дозировка препарата составляла 25–50 мкг.

Курс лечения составлял 10 ежедневных процедур. Максимальные курсовые дозы для промываний лакун миндалин и электрофореза составили по 250–500 мкг в зависимости от массы ребенка.

При сочетании хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций вышеописанная схема сочеталась с инстилляциями в полость носа раствора Суперлимфа – 2-я группа.

После проведения промываний лакун миндалин проводилось закапывание 0,9% раствора натрия хлорида по 10 капель в каждую ноздрю, через 5 мин после чего осуществлялись инстиллянии свежеприготовленного

раствора Суперлимфа по 2 капли в каждую ноздрю. Затем выполнялся электрофорез на область подчелюстных ЛУ с раствором Суперлимфа.

Раствор препарата Суперлимфа для промываний лакун миндалин и электрофореза на область подчелюстных ЛУ готовили по вышеописанной схеме. Раствор препарата Суперлимф для инстилляций в полость носа готовили путем добавления 4 мл физиологического раствора в 1 ампулу с препаратом Суперлимф.

Процедуры последовательных инстилляций в полость носа физиологического раствора и раствора Суперлимфа проводились 3 раза в день (первый раз – после промываний лакун миндалин, остальные два – только инстилляций без промываний лакун миндалин и физиотерапевтического лечения). Доза препарата составила 5 мкг на одну процедуру или 15 мкг/сут. Курс инстилляций в полость носа составил 7 дней. Максимальная курсовая доза препарата – 100 мкг. Курс промываний лакун миндалин и электрофореза на область подчелюстных ЛУ составил 10 дней.

Традиционная методика лечения ХТ у больных 3-й группы заключалась в следующем.

После промывания лакун миндалин раствором мирамистина 40 мл всем детям проводились процедуры УЗ-терапии на область проекции подчелюстных ЛУ. Процедура выполнялась с помощью стационарного ультразвукового терапевтического аппарата Sonopuls 490 при глубине воздействия 3 МГц в течение 4–7 мин на каждую сторону и мощностью 0,2 Вт/см². Процедуры выполнялись 1 раз в сутки. Курс лечения составил 10 процедур.

При сочетании ХТ и гипертрофии аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией (больные 4-й группы), – вышеописанная схема сочеталась с инсталляциями в полость носа 0,9% раствора натрия хлорида по 10 капель в каждую ноздрю и раствора мирамистина по 5 капель в каждую ноздрю. Процедуры проводили 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Во время исследования пациенты не применяли другие иммуностимулирующие препараты, системные и местные антибиотики, противовирусные препараты, кортикостероиды системного и местного действия.

Материалы и методы исследования

При первичном клиническом осмотре для оценки степени выраженности признаков патологического процесса в миндалинах и состояния регионарных ЛУ были разработаны следующие критерии, каждый из которых оценивался по 4-балльной системе (0 – отсутствие симптомов, 1 – симптомы слабо выражены, 2 – симптомы умеренно выражены, 3 – симптомы выражены значительно) в динамике по сумме следующих симптомов:

– болевой синдром, включающий болезненность при глотании, ощущение сухости и першения в горле, неприятный запах изо рта;

– цвет слизистой оболочки миндалин;

- степень воспалительного отека и воспалительной инфильтрации ткани миндалин;
- форма и характер поверхности миндалин;
- степень расширения лакун миндалин, наличие содержимого в лакунах;
- выраженность признаков Гизе, Зака, Преображенского;
- размер и количество регионарных лимфатических узлов;
- консистенция лимфатических узлов;
- степень затруднения носового дыхания.

Для оценки эффективности лечения больных учитывали данные объективного обследования, клинико-лабораторных (общеклинические, бактериологическое исследование микрофлоры миндалин, исследование на наличие маркеров оппортунистических инфекций CMV, VEB, HSV 1, 2, 6-го типов, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia pneumonia*, *Chlamidia trachomatis*) и инструментальных методов исследования (трансназальная эндоскопия носоглотки, УЗИ шейных лимфатических узлов) до, после лечения и в отделенные сроки наблюдения (3–6 мес.).

Результаты исследований

По совокупности вышеперечисленных критериев по 4-балльной шкале проводилась оценка течения воспалительного процесса в миндалинах и состояния регионарных ЛУ на 1, 3, 5, 7, 10-е сутки лечения, а также спустя 3 и 6 мес. после лечения.

Динамика течения заболевания, оценивая по общей сумме баллов, существенно отличалась у больных, получавших терапию препаратом Суперлимф и традиционную терапию (рис. 2).

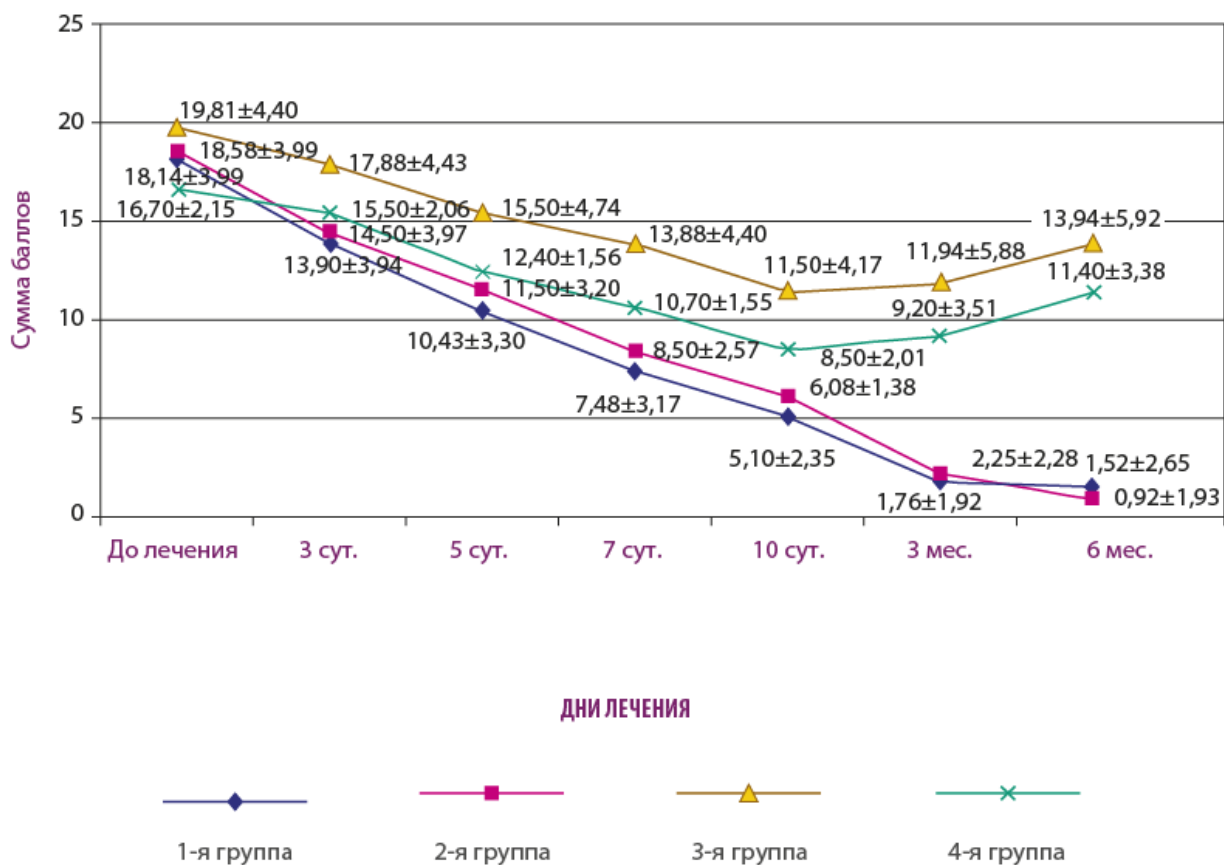


Рисунок 2. Динамика общей суммы баллов в процессе лечения и при катamnестическом наблюдении в группах детей.

У пациентов, получавших Суперлимф, нормализация клинической картины наступала в более ранние сроки лечения – к 3-м суткам отмечалось значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, чувства першения и сухости в горле при глотании, ощущение неприятного запаха изо рта, а также уменьшения гиперемии слизистой оболочки миндалин, отека и воспалительной инфильтрации ткани миндалин; к 5-м суткам отмечались изменения формы миндалин в виде уменьшения бугристости и деформированности ткани миндалин, сокращение в размерах и глубине лакун, а также отсутствие в них содержимого; к 10-м суткам – купирование болевого синдрома при глотании, исчезновение отека и инфильтрации ткани миндалин и околоминдаликовых дужек, побледнение последних, наблюдалось дальнейшее сокращение в размерах лакун и отсутствие в них содержимого, значительно улучшилось носовое дыхание. Из клинических симптомов отмечалась лишь лимфаденопатия, проявляющаяся в сохранении или незначительном уменьшении размеров ЛУ. Консистенция ЛУ при этом у большинства больных изменилась в сторону мягкоэластичной.

У больных, получавших традиционную терапию, на 10-е сутки сохранялись более чем у 50% больных остаточные явления воспалительного отека миндалин, неяркая гиперемия слизистой миндалин, расширение лакун, рубцовая деформация миндалин, затруднение носового дыхания. Размеры

шейных лимфатических узлов остались прежними, консистенция их была плотно-эластичная.

Через 3 и 6 мес. после лечения у детей, получавших Суперлимф, степень выраженности таких важных признаков, как плотность и размер ЛУ, форма и размер миндалин, носовое дыхание, продолжала достоверно уменьшаться; к 6-му месяцу наблюдения данные признаки определялись лишь у 1/3 детей в минимальных проявлениях (0–1 балл), тогда как дети, пролеченные традиционно, в 90–100% случаев имели выраженные проявления не только данных, но и всех признаков.

Частота рецидивов заболевания и сроки их возникновения у детей, пролеченных Суперлимфом, значительно отличалась от группы детей, получавших традиционную терапию, – у первых однократный рецидив возникал лишь в 18,2% случаев через 6 мес. после лечения, тогда как у другой группы детей рецидивы заболевания наблюдались уже спустя 1 мес. после лечения и в течение 6 мес. после лечения у 53,8% детей отмечено 2 рецидива, у 27% больных – 3 рецидива.

После проведенного лечения Суперлимфом количество детей, имеющих обильную степень обсеменения, значительно снизилось до 6%.

После проведенного лечения препаратом Суперлимф, а также спустя 3–6 мес., при исследовании сыворотки крови и клеток миндалин ДНК исследуемые вирусы не выявлялись.

Анализ результатов данных УЗИ шейных ЛУ показал, что у пациентов опытных групп после лечения наблюдалась нормализация эхографической картины.

Через 3 и 6 мес. после лечения у больных, пролеченных Суперлимфом, шейные ЛУ лоцировались как единичные мелкие овальной формы образования размерами не более 8 мм, с однородной эхоструктурой, нормальной эхогенностью паренхимы и четкими контурами. Полиадении ни у одного ребенка выявлено не было.

Через 6 мес. у детей из групп традиционной терапии лишь в 6% случаев визуализировалась нормальная эхографическая картина и уменьшение в размерах ЛУ по сравнению с таковыми до лечения, но не уменьшающихся менее 0,8 см. У остальных детей динамики не отмечено.

В результате проведенной трансназальной эндоскопии больным, пролеченным Суперлимфом, выявлено купирование признаков продуктивного воспаления и уменьшение гипертрофии носоглоточной миндалины.

У детей из 4-й группы к 6-му месяцу эндоскопическая картина напоминала таковую до лечения.

Исследование цитокинов

Глубокие иммунные нарушения в лимфоидных органах глотки доказаны во многих работах. Исследование местного содержания про- и противовоспалительных цитокинов доказывает существующее положение. Дисбаланс в системе цитокинов на локальном уровне наблюдался у всех исследуемых больных.

При исследовании сыворотки крови больных лимфаденопатией было установлено, что из определяемых цитокинов в 100% случаев определяется только ТФРβ1, в то время как ФНОα и ИЛ-10 обнаруживаются у 26 и 13% больных соответственно. В контрольной группе не выявлено различий в частоте обнаружения данных цитокинов. Важно отметить, что концентрации данных цитокинов в сыворотке крови также значимо не отличались от контрольной группы, что согласуется и с данными литературы о сыворотке крови взрослых доноров (Ковальчук Л.В. с соавт., 2005). По всей видимости, выбранная нами возрастная группа по спектру определяемых цитокинов более близка к взрослым людям, так как известно, что у детей более раннего возраста цитокин-продуцирующая способность клеток иммунной системы может быть существенно изменена, особенно это касается ТФРβ1, поскольку этот цитокин необходим для активного роста и созревания клеток мезенхимального ряда.

Таким образом, изучение цитокинового профиля сыворотки больных лимфаденопатией оказалось малоинформативным, что еще раз подтверждает точку зрения ряда исследователей о больших перспективах изучения локального содержания цитокинов, где в меньшей степени сказывается влияние системных факторов регуляции иммунитета со стороны нервной и эндокринной систем.

Также в работе было исследовано содержание цитокинов в так называемых отпечатках со слизистой миндалин, полученных при помощи полосок фильтровальной бумаги, пропитанных слизистым секретом с миндалин. Надо отметить, что при таком способе получения исследуемого материала все три изучаемых иммунопептида определялись в 100% случаев у всех пациентов с лимфаденопатией. При этом в самых высоких концентрациях, аналогично сыворотке периферической крови, определялся ТФРβ1 (1469 ± 940 пг/мл), в то время как ФНОα и ИЛ-10 выявлялись в значительно более низких концентрациях – $2,1 \pm 1,5$ пг/мл и $0,8 \pm 0,6$ пг/мл соответственно.

При исследовании содержания цитокинов в сыворотке крови больных лимфаденопатией до и после лечения не было выявлено достоверных изменений в концентрации ТФРβ1 и ФНОα как в группе больных, получавших традиционную терапию, так и в группе больных, получавших комплексную терапию с использованием иммуностропного препарата. В то же время отмечается увеличение частоты встречаемости ИЛ-10 в сыворотке крови больных обеих групп: с 13% – до лечения и до 46% – после лечения. По всей видимости, такие изменения можно объяснить подавлением воспалительной реакции после проведенной терапии, что может быть связано и с нормализацией Т-супрессорных клеток.

При исследовании содержания ТФРβ1, ФНОα и ИЛ-10 в отпечатках со слизистой миндалин было установлено, что различия в концентрации данных цитокинов в зависимости от формы хронического тонзиллита не отмечается и

после лечения иммуностропным препаратом Суперлимф происходит достоверное увеличение концентрации как ФНО α , так и ИЛ-10.

Вывод

Клиническая эффективность препарата Суперлимф наиболее выражена в ранние сроки лечения и проявляется нормализацией клинической картины, сокращением частоты рецидивов заболевания при значительном сокращении степени обсемененности слизистой оболочки полости рта и переходом оппортунистической инфекции в состояние длительной ремиссии; нормализуется эхографическая картина шейных лимфоузлов, достоверно увеличиваются концентрации как ФНО α , так и ИЛ-10 в отпечатках со слизистой миндалин.

Топическая аутоцитокинотерапия в лечении поллиноза

Известно, что при поллинозе иммунологические нарушения носят местный и системный характер, в первую очередь затрагивая систему цитокинов. Установлено также, что цитокины играют важную роль на разных этапах аллергического процесса. Учитывая тот факт, что основные иммунологические процессы при поллинозе происходят в месте контакта с аллергеном, можно предположить, что топическое применение цитокинов в большей мере патогенетически обоснованно.

Клинические исследования по оценке эффективности препарата Суперлимф у больных поллинозом проводились на базе отделения иммунологии и аллергологии Городской клинической больницы №1 г. Смоленска М.И.Коноваловой.

Исследуемая группа включала 43 пациента от 14 до 45 лет с различными клиническими формами поллиноза, получавших локальную цитокинотерапию препаратом Суперлимф, контрольная группа состояла из 20 человек, получавших плацебо (среды 199) и группа сравнения (30 человек), которым в полость носа и конъюнктиву глаза вводили в предсезонный период водно-солевые аллергены (СИТ).

По возрасту, давности заболевания, клиническим формам и спектру сенсibilизации статистических отличий между группами накануне лечения не выявлено.

Способ применения препарата

а. Метод эндоназального электрофореза (патент №2139742, приоритет от 07.02.96 г.) проводили больным с риноконъюнктивальной формой поллиноза, сочетанным поражением глаз, носа, трахеобронхиального дерева, в том числе больным с легкой формой пыльцевой бронхиальной астмы. Введение препарата Суперлимф осуществляли с помощью аппарата «Поток-1» с положительного полюса при силе тока от 0,3 до 2,0 мА/см² в зависимости от индивидуальной чувствительности организма к гальваническому току. Объем препарата на одну процедуру не превышал 2,0 мл и дозировка составляла 150–

200 мкг/мл. Продолжительность одной процедуры – 15 мин. Курс лечения состоял из 10 ежедневных процедур.

в. Инстиляция препарата Суперлимф в полость носа и конъюнктиву глаза получали больные с риноконъюнктивальным синдромом. Инстиляции осуществлялись по 2 капли 3 раза в сутки в конъюнктиву глаз и по 5 капель 3 раза в сутки в полость носа ежедневно в течение 7 дней. Дозировка препарата составляла 200 мкг/мл.

Материалы и методы исследования: клинические критерии эффективности

– Выраженность симптомов поллиноза и объем медикаментозной терапии в сезон палинации растений, предшествующий лечению и наступивший после окончания терапии, по балльной методике по 4-балльной шкале: 0 баллов – отсутствие симптомов поллиноза, 1 балл – появление симптомов только при выезде за город, 2 балла – симптомы часто беспокоят больного, 3 балла – постоянное наличие симптомов.

– Оценка эффективности лечения в катамнезе после сезона палинации растений по 4-балльной шкале: 1 балл – неудовлетворительные результаты – после лечения симптоматика не изменялась или усиливалась, 2 балла – удовлетворительный результат – уменьшение выраженности симптомов, сокращение периода обострения, 3 балла – хороший результат – непостоянные симптомы, протекавшие в легкой форме и не требовавшие лечения, 4 балла – отличный результат – отсутствие симптомов заболевания в сезон палинации причинно-значимых растений.

– Дневники субъективных ощущений, в которых пациенты отражали выраженность и продолжительность симптомов поллиноза, объем используемой медикаментозной терапии.

Патогенетическое обоснование применения Суперлимфа

Иммунологические исследования, проводившиеся в период межсезонной ремиссии, выявили сдвиги в иммунном и цитокиновом статусе пациентов. Наиболее значимые из них следующие:

а. Наличие иммунологических нарушений в системе цитокинов:
– повышение содержания ИЛ-1 β и ФНО α в сыворотке крови больных;
– повышение содержания ИЛ-1 β и ФНО α в супернатантах мононуклеарных клеток больных поллинозом спустя 24 и 48 ч.

в. Изменения со стороны гуморальных показателей иммунитета:

- снижение содержания ЦИК;
- снижение содержания IgM;
- снижение содержания IgG;
- повышение содержания IgE.

Установлено, что в сезон палинации растений и в период межсезонной ремиссии у больных поллинозом повышается способность эпителиальных клеток полости носа к продукции ряда цитокинов – ИЛ-1 β , 6, 8, ФНО α , а также изменяется уровень секреторного IgA и аллергенспецифического IgE под влиянием цитокинов, продуцируемых Th2- и Th1-лимфоцитами.

Известно также, что от количества медиаторов воспаления, выделяемых тучными клетками и клетками эндотелия при участии ИЛ-1, зависит чувствительность слизистой оболочки полости носа к причинно-значимым аллергенам. Исследованиями было показано, что предсезонная цитокиноterapia методом эндоназального электрофореза с Суперлимфом путем определения пороговых доз аллергенов в назальном провокационном тесте уменьшает чувствительность слизистой оболочки полости носа к причинно-значимым аллергенам.

Кроме того, ФНО способствует выходу гистамина и повышает экспрессию молекул адгезии и рецепторов для IgE и IgG на клетках моноцитов. Таким образом, уровень ФНО в сыворотке крови является прогностически важным критерием клинической эффективности предсезонной цитокинотерапии. Установлено, что применение предсезонной топической цитокинотерапии методом эндоназального электрофореза с препаратом Суперлимф приводит к достоверному снижению уровня сывороточного ФНО α после завершения курса лечения, что оказывает противовоспалительный и антиаллергический эффект.

Результаты исследований

Предсезонное применение препарата Суперлимф оказывает положительный клинический эффект как при электрофоретическом введении, так и при инстилляционном применении. Эндоназальный электрофорез Суперлимфа в предсезонный период существенно влияет на выраженность симптомов в сезон палинации растений. Это проявляется достоверным снижением интенсивности зуда глаз, носа, ринореи, кашля у больных основной группы с риноконъюнктивальным синдромом, трахеобронхитом и легкой формой пыльцевой бронхиальной астмы по сравнению с плацебо-контролем. Более того, было показано, что электрофоретическая цитокиноterapia по клинической эффективности сравнима с алерговакцинацией методом подкожного введения аллергенов.

Результаты оценки клинической эффективности предсезонного применения инстилляций в полость носа раствора Суперлимфа свидетельствуют, что инстилляционная цитокиноterapia в сравнении с плацебо достоверно снижает выраженность симптомов ринита и конъюнктивита в сезон палинации растений, наиболее эффективна у больных с риноконъюнктивальной формой поллиноза и по клинической эффективности сравнима с капельной СИТ (табл. 1). В то же время одним из преимуществ локального использования цитокинов является отсутствие системных побочных реакций.

Таблица 1. Сравнительная оценка клинической эффективности различных методов превентивного лечения поллиноза

Группы	Интенсивность симптомов в баллах			
	Сезон палинации, предшествующий лечению		Сезон палинации после курса лечения	
	n	M±m	n	M±m
Основная: электрофорез Суперлимфа инстиляции Суперлимфа	23	15,65±0,74	22	*8,50±0,95#
	20	11,80±0,91	19	*9,05±1,03#
Контрольная: электрофорез плацебо инстиляции плацебо	10	13,20±1,19	10	12,20±1,18
	10	11,50±1,45	10	12,50±0,95
Сравнения: СИТ подкожно СИТ капельно	10	14,50±1,08	10	*7,42±1,01#
	10	11,80±1,29	10	*7,10±1,73#

Примечание. * $p < 0,05$ – $p < 0,001$ – достоверность различий внутри групп в сравниваемые сезоны; # – $p < 0,05$ – $p < 0,01$ – достоверность различий основных групп и групп сравнения с плацебо-контролем.

Изучение клинической эффективности применения Суперлимфа путем оценки субъективных ощущений больных по дневникам, которые они вели в сезон палинации причинно-значимых растений, также подтвердило эффективность топической цитокинотерапии в предсезонный период поллиноза (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная оценка клинической эффективности цитокинотерапии и СИТ в баллах (по дневникам субъективных ощущений)

Группы	Интенсивность симптомов в баллах			
	Сезон палинации, предшествующий лечению		Сезон палинации после курса лечения	
	n	M±m	n	M±m
Основная: электрофорез Суперлимфа инстилляций Суперлимфа	12	15,75±1,05	12	*7,92±1,10#
	10	11,90±1,02	10	*8,01±1,09#
Контрольная: электрофорез плацебо инстилляций плацебо	7	13,14±1,68	7	11,85±1,49
	5	13,40±1,77	5	11,76±1,34
Сравнения: СИТ подкожно СИТ капельно	8	14,37±1,59	8	*7,13±0,97#
	6	10,66±2,04	6	*5,59±1,32#

Примечание. * $p < 0,05$ – $p < 0,01$ – достоверность различий основных групп и групп сравнения с плацебо-контролем; # – $p < 0,01$ – $p < 0,02$ – достоверность различий внутри групп в сравниваемые сезоны.

Вывод

Установлена клиническая эффективность предсезонного топического применения препарата Суперлимф методами эндоназального электрофореза и инстилляционным у больных с различными клиническими формами поллиноза, которая сходна с подкожной и капельной алерговакцинацией, но является предпочтительной вследствие отсутствия системных побочных реакций и вызываемым снижению уровня ФНО α в сыворотке крови и нормализации содержания IgG и IgE.

Цитокинотерапия у больных острыми и хроническими средними отитами

Среди заболеваний уха средние отиты и хронические средние отиты составляют от 30 до 50%. Широкое внедрение в клиническую практику высокоэффективных антибактериальных препаратов привело к возникновению новых устойчивых штаммов бактериальной флоры, резистентных к антибиотикам, значительно возросла роль условно-патогенной бактериальной флоры и вирусов в развитии воспалительных заболеваний среднего уха. В последние годы показано, что большое значение в развитии острых и хронических средних отитов имеет состояние как системных, так и локальных иммунных механизмов. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в системе естественного иммунитета: страдает функциональная активность системы моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, происходит изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Поэтому, несмотря на большой арсенал имеющихся лекарственных средств, современных хирургических и физиотерапевтических методов, включение иммунокоррекции в комплексную терапию острых (ОСО) и хронических средних отитов (ХСО) представляется патогенетически обоснованным.

Клинические исследования по применению Суперлимфа в терапии острых и хронических средних отитов проведено на базах лор-отделений Городской клинической больницы №67 и МЧС №12 ФГУ «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ г. Москвы Т.А.Галкиной.

Исследуемая группа включала 96 пациентов с воспалительными заболеваниями среднего уха.

Критериями для включения пациентов в исследование и лечение с использованием препарата Суперлимф явились:

1. При остром среднем отите:
 - возраст старше 16 лет;
 - острые средние неперфоративные (катаральные) и перфоративные (гнойные) средние отиты;
 - отсутствие отогенных внутричерепных осложнений.
2. При хроническом гнойном среднем отите:
 - возраст старше 16 лет;
 - больные с обострением гнойного мезотимпанита;
 - частые обострения гнойного мезотимпанита (чаще 1 раза в год);
 - нормальная или субфебрильная температура тела;
 - отсутствие отогенных внутричерепных осложнений.

Степень распространенности ОСО и ХСО не зависела от возраста, по половому признаку имелось некоторое преобладание женщин (56,2%).

Больные в зависимости от проводимого лечения были разделены на три группы:

- 30 пациентов с ОСО, в комплексном лечении которых применялись топическая цитокиноterapia препаратом Суперлимф;
- 36 пациентов с ХСО, в лечении которых применялся Суперлимф в виде монотерапии (локально и системно);
- 30 пациентов, получавших базисное лечение (контрольная группа).

Схема применения препарата

1. При остром среднем отите:
 - больным острым средним перфоративным отитом Суперлимф вводился транстимпанально нагнетанием по 0,5 мл (50 мкг) в барабанную полость 2 раза в день и эндоурально на марлевой турунде в дозе 50 мкг/0,5 мл. Курс лечения – 5–7 дней;
 - больным острым средним неперфоративным отитом проводилась катетеризация слуховой трубы и введение 0,5 мл раствора Суперлимфа в слуховую трубу 1 раз в день и на ночь эндоурально на марлевой турунде. Курс лечения – 5 дней.

Лечение больных основной группы, наряду с топической цитокинотерапией, включало общую антибактериальную терапию перорально 5–7 дней препаратами пенициллинового, фторхинолонового или макролидного рядов по общепринятой схеме.

2. Больным хроническим гнойным средним отитом – мезотимпанитом, препарат Суперлимф применялся в виде монотерапии и нагнетался транстимпанально по 0,5 мл 3 раза в день. Также препарат Суперлимф вводился ректально в виде суппозиторий 925 мкг через день по 1 свече №5. Курс лечения – 7–10 дней.

Материалы и методы

Для оценки эффективности проводимого лечения препаратом Суперлимф проводилось клиническое наблюдение за пациентами с использованием следующих методов:

- клинические симптомы (боль, температура, оторея, снижение слуха);
- отоскопия (гиперемия барабанной перепонки, изменения и количество отделяемого, наличие перфорации);
- исследование проходимости слуховой трубы с помощью пробы с глотком, пробы Вальсальвы, продувании слуховой трубы по Политцеру и ее катетеризации;
- исследование слуха с помощью камертонов и тональной пороговой аудиометрии;
- сроки купирования воспаления.

Для количественной оценки эффективности локальной цитокинотерапии использовали балльную систему (отличные, хорошие, удовлетворительные, без перемен, ухудшение) на 1, 3, 5, 7, 10, 12 и 14-е сутки лечения.

Патогенетическое обоснование применения Суперлимфа

Обоснованием для включения Суперлимфа в комплексное лечение ОСО является ряд факторов:

1. Полученные результаты по изменению функциональной активности фагоцитарных клеток и содержанию ряда цитокинов в плазме крови у больных ОСО:

- увеличение активности катепсина G и β -глюкозидазы;
- повышение синтеза ИЛ-1 β моноцитами и повышение его концентрации в плазме крови;
- повышение концентрации ИФН γ в плазме крови.

2. Полученные результаты по прямой противомикробной активности препарата Суперлимф и его иммуномодулирующему действию на эффекторные функции фагоцитов, что обусловлено присутствием в препарате противомикробных пептидов – протегринов.

Обоснованием для применения в виде монотерапии препаратом Суперлимф локально и системно у больных ХСО являются следующие изменения:

1. Изменения в кислородном метаболизме ПЯЛ – снижение выработки кислородных радикалов.
2. Значительное повышение уровня ИЛ-1 β и ИФН γ по сравнению с больными ОСО и здоровыми донорами.
3. Неполноценность бактерицидной активности фагоцитов.
4. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов в плазме.

Результаты исследований

Комплексное применение Суперлимфа и антибиотиков больным ОСО приводило к более быстрой нормализации температуры тела и исчезновению боли в ухе на 3–4-е сутки по сравнению с базисной терапией, отделяемое из барабанной полости прекращалось в среднем на 6-е сутки. При этом уменьшалась выраженность гиперемии барабанной перепонки, перфорация полностью закрывалась на 7–8-е сутки, в контрольной группе – лишь на 9–10-е сутки.

В результате лечения препаратом Суперлимф у больных ХСО выраженность симптомов заболевания к 10-м суткам снизилась до 1 балла, а у больных, пролеченных традиционно, – до 3 баллов.

Анализ динамики симптомов мезотимпанита показал, что гиперемия остатков барабанной перепонки и слизистой барабанной полости, отделяемое из полости среднего уха у 90% больных исчезали на 7–9-й день лечения, в контрольной группе – на 10–12-й день лечения.

Выводы

1. Топическая цитокиноterapia препаратом Суперлимф является эффективным методом в комплексном лечении больных ОСО, способствующему более раннему купированию воспаления в полости среднего уха (в среднем 2 сут.), стимуляции процессов репарации барабанной перепонки и более быстрому восстановлению слуха у пациентов.

2. Монотерапия препаратом Суперлимф больных мезотимпанитом способствует более быстрому купированию воспалительного процесса в барабанной полости и позволяет полностью исключить антибиотики из схемы лечения.

Оценка безопасности препарата

Необходимо отметить, что при проведении клинических исследований препарата Суперлимф при всех вышеперечисленных патологиях у больных, получавших препарат, не отмечено побочных эффектов: системных (повышенная температура тела через 1, 3, 6, 9 и 24 ч; появление гиперемии, бледности, сыпи на коже и слизистых через 0,5–24 ч; увеличение регионарных лимфатических узлов) и местных (боли, зуда, жжения в зоне применения на фоне использования препарата). Это свидетельствует о безопасности и отсутствии реактогенности Суперлимфа.

**Производство и продажа препарата и дополнительная информация
по адресу: ООО «Центр иммунотерапии «Иммунохелп»; 117997 Москва,
ул. Островитянова, д. 1, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава
Тел./факс: (495) 434-54-67**