

В.П. Шпотин^{1,2}, Х.М. Галимзянов¹, Н.В. Еремина³, А.И. Проскурин¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМУНОФАНА В КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

²ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

³ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Оценена эффективность стандартного и комбинированного лечения с использованием имунофана на основе изучения уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей α у 70 больных хроническим гнойным средним отитом. Имунофан вводился внутримышечно по 1 мл через день в течение 10 дней (5 инъекций). Установлено, что к концу курса традиционной терапии сохраняется цитокиновый дисбаланс, указывающий на продолжающиеся воспалительные изменения. Включение в схему лечения больных хроническим гнойным средним отитом имунофана позволило значительно улучшить цитокиновый статус.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, цитокины, имунофан.

V.P. Shpotin, H.M. Galimzyanov, N.V. Eremina, A.I. Proskurin

THE IMUNOFAN EFFICIENCY IN THE CORRECTION OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PURULENT OTITIS MEDIA

The effectiveness of standard and combined treatment with the use of imunofan treatment based on the study of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor α in 70 patients with chronic purulent otitis media was investigated. imunofan was done as intramuscular injection of 1 ml every other day for 10 days (5 injections). It was established that by the end of the course of conventional therapy there were remained the cytokine imbalance, indicating to the continued inflammatory changes. Inclusion of imunofan into the scheme of treatment of patients with chronic purulent otitis media significantly improved cytokine status.

Key words: chronic purulent otitis media, cytokines, imunofan.

Введение. Хронический гнойный средний отит составляет значительную часть в структуре заболеваний ЛОР-органов и может привести к серьезным внутричерепным осложнениям [2, 10].

Известно, что одной из причин формирования хронического гнойного среднего отита является изменение иммунитета [1, 4, 7], в котором цитокинам отводится связующая роль между лейкоцитами различных классов [5, 11]. Это побуждает к включению в схему лечения иммунокорригирующих препаратов [4, 9, 12]. Теоретическими предпосылками применения иммуностимулирующих препаратов является изучение иммунных реакций в контексте патогенеза заболеваний и лабораторная оценка их эффективности [3, 6].

Цель: оценить эффективность стандартного и комбинированного с использованием имунофана лечения больных хроническим гнойным средним отитом на основе изучения уровней интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей α (ФНО α).

Материалы и методы. На лечении находились 70 больных хроническим гнойным средним отитом в возрасте от 19 до 69 лет. Всем пациентам проводился физикальный осмотр, рентгено- или компьютерная томография височных костей, общеклинические лабораторные тесты, аудиометрия. По показаниям выполнялись хирургические вмешательства. Содержание цитокинов изучали в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя тест-системы и реагенты отечественных производителей (ООО «Протеиновый контур» г. С-Петербург). Забор крови проводился в день поступления, в первые сутки после операции и перед выпиской. Подготовку образцов сыворотки крови осуществляли по общепринятой методике [8].

Все обследованные больные в зависимости от активности воспалительного процесса были разделены на три группы. Первую группу составили 20 пациентов с мезотимпанитом (шифр Н66.1 по Международной классификации болезней), получившие только консервативную терапию. Вторую группу составил 21 человек с эптитимпанитом (шифр Н66.2), которым одномоментно были выполнены сани-

рующая и функциональная операции на среднем ухе. В третью группу вошли 29 человек с эпителимпани-
том, которым в силу обширности патологических изменений (значительный объем деструктивных раз-
рушений, большая холестеатома, фистула лабиринта, суб- и эпидуральные абсцессы, парез лицевого
нерва) выполнена только санирующая операция. В группу сравнения было включено 15 практически
здоровых людей: 8 мужчин и 7 женщин, без патологии дыхательных путей, в возрасте от 18 до 45 лет.

Эффективность использования имунофана изучена при анализе цифр цитокинов в двух сфор-
мированных группах (по 35 человек), в одной из которых имунофан был включен в схему стандарт-
ной терапии и вводился внутримышечно по 1 мл через день в течение 10 дней (5 инъекций).

Результаты исследования. До начала лечения титры всех тестируемых цитокинов зависели от вы-
раженности воспалительного процесса. Так, показатели ИЛ-2 в первые сутки госпитализации у больных
первой группы составили $1,6 \pm 0,14$ пг/мл, во второй группе – $2,6 \pm 0,38$ пг/мл, в третьей – $3,2 \pm 0,34$ пг/мл.
Колебания уровня этого цитокина во всей выборке были от 0,1 до 8,3 пг/мл и в среднем составили
 $2,6 \pm 0,21$ пг/мл. Повышенные выше среднего показателя цифры ИЛ-2 констатированы у 31 больного эпи-
тимпанитом, 9 (42,8 %) из них были из второй группы, 22 (56,4 %) – из третьей (табл. 1).

Аналогичная зависимость от выраженности воспалительного процесса в первые сутки госпита-
лизации обнаружена при исследовании ИЛ-6 и ФНО α . В первой группе титры ИЛ-6 соответствовали
 $3,2 \pm 0,09$ пг/мл, ФНО α – $3,9 \pm 0,35$ пг/мл. У больных с эпителимпанитом уровни цитокинов значитель-
но повышаются: во второй группе уровни ИЛ-6 повышаются до $7,9 \pm 0,79$ пг/мл ($p < 0,05$ к первой
группе), ФНО α – до $6,0 \pm 0,79$ пг/мл; в третьей группе – до $8,0 \pm 0,53$ пг/мл ($p < 0,05$ к первой группе)
и $6,1 \pm 0,53$ пг/мл, соответственно. Уровни ИЛ-6 выше средних во всей выборке ($6,8 \pm 0,4$ пг/мл) так-
же обнаружены только у больных второй (14 человек) и третьей групп (27 человек). Выше среднего
показателя ($5,5 \pm 0,36$ пг/мл) цифры ФНО α в первые сутки лечения констатированы у 42 больных,
4 случая из первой группы – 20,0 %, 11 пациентов из второй группы – 52,3 % и 24 человека из третьей
– 69,2 % (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение цитокинов у больных хроническим гнойным средним отитом
в зависимости от выраженности воспалительного процесса**

Клиническая группа		ИЛ-2 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО α (пг/мл)
1-я группа (n = 20)	Поступление	$1,6 \pm 0,14$	$3,2 \pm 0,09$	$3,9 \pm 0,35$
	Выписка	$2,3 \pm 0,17$	$3,9 \pm 0,17$	$2,0 \pm 0,20$
2-я группа (n = 21)	Поступление	$2,6 \pm 0,38$	$7,9 \pm 0,79$	$6,0 \pm 0,79$
	Операция	$4,6 \pm 0,54$	$7,8 \pm 0,44$	$6,4 \pm 0,54$
	Выписка	$3,4 \pm 0,40$	$5,8 \pm 0,48$	$3,4 \pm 0,62$
3-я группа (n = 29)	Поступление	$3,2 \pm 0,34$	$8,0 \pm 0,53$	$6,1 \pm 0,53$
	Операция	$5,8 \pm 0,42$	$8,8 \pm 0,33$	$7,5 \pm 0,31$
	Выписка	$4,3 \pm 0,29$	$6,9 \pm 0,37$	$5,1 \pm 0,42$
Контрольная группа (n = 15)		$1,44 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,48$	$0,61 \pm 0,2$

Операционная травма увеличивает концентрацию ИЛ-2, мало меняя уровни провоспалитель-
ных цитокинов. После операции концентрация ИЛ-2 увеличивается почти вдвое, достигая у больных
второй группы $4,6 \pm 0,54$ пг/мл, у больных третьей группы – $5,8 \pm 0,42$ пг/мл ($p < 0,05$ к дооперацион-
ным цифрам). Показатели ИЛ-6 и ФНО α в раннем послеоперационном периоде меняются не значи-
тельно, продолжая зависеть от степени деструктивного процесса, и определяются у больных третьей
группы как более высокие – $8,8 \pm 0,33$ пг/мл и $7,5 \pm 0,31$ пг/мл (табл. 1).

К окончанию курса лечения и выписке из стационара во всех клинических группах констати-
ровано повышение концентрации ИЛ-2 и уменьшение содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ФНО α в
сравнении с цифрами на момент поступления. В эти сроки заболевания сохранялась зависимость кон-
центрации цитокинов от степени деструктивного процесса, минимальные их цифры определялись у
больных первой группы, максимальные – у больных третьей группы. Так, в первой группе уровни ИЛ-
2 к моменту выписки из стационара составили $2,3 \pm 0,17$ пг/мл, ИЛ-6 – $3,9 \pm 0,17$ пг/мл, ФНО α –
 $2,0 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$ к цифрам при поступлении). У пациентов второй группы титры определялись
более высокими – $3,4 \pm 0,4$ пг/мл, $5,8 \pm 0,48$ пг/мл и $3,4 \pm 0,62$ пг/мл, соответственно, увеличиваясь в
третьей группе до $4,3 \pm 0,29$ пг/мл, $6,9 \pm 0,37$ пг/мл и $5,1 \pm 0,42$ пг/мл, значимо отличаясь по всем тести-
руемым цитокинам от уровней в первой группе ($p < 0,05$). Кроме того, вне зависимости от сроков тес-
тирования уровни всех цитокинов заметно отличались от показателей контрольной группы (табл. 1).

Четкая зависимость уровней цитокинов от степени воспалительного процесса, влияние операционной травмы на их показатели и сохранение цитокинового дисбаланса к моменту выписки из стационара предопределило включение в схему терапии больных хроническим гнойным средним отитом имунофана.

У больных, получивших только традиционную терапию, значимой динамики в уровнях цитокинов к моменту выписки из стационара не отмечено. Так, титр ИЛ-2 у пациентов этой группы при поступлении составил $2,4 \pm 0,26$ пг/мл, при выписке – $2,8 \pm 0,29$ пг/мл, ИЛ-6 – $6,6 \pm 0,44$ пг/мл при поступлении и $7,2 \pm 0,46$ пг/мл – при выписке, ФНО α – $5,3 \pm 0,57$ пг/мл и $5,9 \pm 0,62$ пг/мл. К концу стационарного лечения (10–14 сутки госпитализации) уровни всех тестируемых цитокинов значимо отличались от показателей в контрольной группе: по ИЛ-2 – $p < 0,05$, по ИЛ-6 – $p < 0,01$, по ФНО α – $p < 0,001$ (табл. 2).

Таблица 2

Распределение цитокинов у больных хроническим гнойным средним отитом в зависимости от включения в схему лечения имунофана

Показатель		ИЛ-2 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО α (пг/мл)
Стандартная терапия (n = 35)	Поступление	$2,4 \pm 0,26$	$6,6 \pm 0,44$	$5,3 \pm 0,57$
	Выписка	$2,8 \pm 0,29$	$7,2 \pm 0,46$	$5,9 \pm 0,62$
+ Имунофан (n = 35)	Поступление	$2,6 \pm 0,32$	$6,2 \pm 0,51$	$5,4 \pm 0,55$
	Выписка	$4,0 \pm 0,28^*$	$3,8 \pm 0,22^*$	$1,3 \pm 0,2^*$
Контрольная группа (n = 15)		$1,44 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,48$	$0,61 \pm 0,2$

Примечание: * - достоверные различия в концентрации интерлейкинов при поступлении и перед выпиской ($p < 0,05$); жирным шрифтом выделены достоверные различия в титрах интерлейкинов в сформированных группах перед выпиской ($p < 0,05$)

Имунофан, включенный в схему лечения хронического гнойного среднего отита, значительно изменил цитокиновый статус у выписывающихся из стационара пациентов. У большинства больных к концу общепринятой терапии констатированы более высокие уровни ИЛ-2 по сравнению с уровнями на начало терапии. К моменту выписки средние показатели ИЛ-2 возросли более чем в 1,5 раза и составили $4,0 \pm 0,28$ пг/мл ($p < 0,05$ к показателям в контрольной группе) (табл. 2, рис. 1). Активизация цитокина усиливает местную резистентность, ускоряет ремиссию хронического воспаления и предупреждает рецидивы заболевания.

Концентрация ИЛ-6 при использовании имунофана к концу курса лечения значительно уменьшалась, и в среднем составила $3,8 \pm 0,22$ пг/мл. Эта цифра в 2 раза меньше, чем средние показатели медиатора при выписке в группе больных, леченной по традиционной схеме ($7,2 \pm 0,46$, $p < 0,05$), и в 1,5 раза меньше, чем цифры при поступлении в стационар ($6,6 \pm 0,51$ пг/мл, $p < 0,05$) (табл. 2, рис.). Тем не менее, средние показатели ИЛ-6 значительно превышают показатели в группе здоровых доноров ($1,1 \pm 0,48$ пг/мл), что может говорить о продолжающихся воспалительных изменениях, даже при нормализации объективного статуса и отоскопической картины.

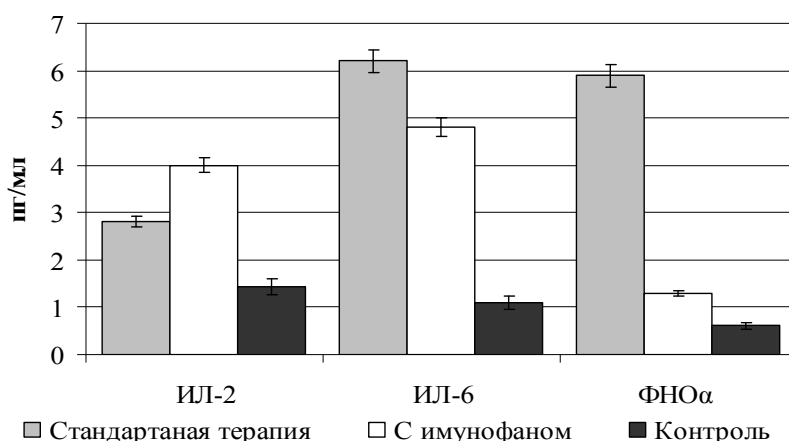


Рис. Динамика уровней цитокинов у больных хроническим гнойным средним отитом к концу курса лечения в зависимости от применяемой схемы лечения

Аналогично выглядит и динамика уровней ФНО α . В группе пациентов с применением имунофана к концу курса лечения отмечена заметная тенденция к нормализации показателей – $1,3 \pm 0,2$ пг/мл, при уровнях в контрольной группе – $0,61 \pm 0,2$ пг/мл. Значимые различия с уровнями

этого цитокина отмечены как при выписке в группе пациентов, получивших только традиционную терапию – $5,9 \pm 0,62$ пг/мл ($p < 0,01$), так и с показателями при поступлении в группе больных, получивших комбинированную иммунофаном терапию – $5,4 \pm 0,55$ пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 2, рис.).

Вывод. К концу проведения курса традиционной терапии больных хроническим гнойным средним отитом сохраняется цитокиновый дисбаланс, указывающий на продолжающиеся воспалительные изменения. Включение в схему лечения больных хроническим гнойным средним отитом иммунофана позволило значительно улучшить цитокиновый статус.

Список литературы

1. Власова, Г. В. Особенности общей и местной иммунологической реактивности у детей с хроническими средними отитами / Г. В. Власова, Л. В. Егоров, Ю. А. Котов и др. // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 39–44.
2. Волошина, И. А. Частота летальности при ото- и риногенных внутричерепных осложнениях / И. А. Волошина, Р. Б. Хамзалиева // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 1. – С. 23–25.
3. Жидовинов, А. А. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита / А. А. Жидовинов, В. А. Зурнаджянц, Г. И. Жидовинов и др. // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 27–34.
4. Земсков, А. М. Иммунный статус больных с обострением хронического гнойного среднего отита и его коррекция / А. М. Земсков, А. В. Киселева, В. В. Ковешников // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 38–40.
5. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д. Б. Рот, А. Ройтт; пер. с англ. – М. : Логосфера, 2007. – 568 с.
6. Полунина, О. С. Состояние иммуноцитокинного статуса у пациентов разных возрастов с внебольничной пневмонией / О. С. Полунина, И. А. Кудряшева, М. К. Яценко и др. // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 61–62.
7. Полякова, С. Д. Оценка характера иммунологических нарушений у больных с различными формами хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде / С. Д. Полякова, Е. А. Попова, Я. П. Родинко // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 41–43.
8. Преаналитический этап обеспечения качества лабораторных исследований : справ. пос. – М. : ЛАБИНФОРМ, 1999. – 320 с.
9. Чечеткин, А. В. Нарушения иммунной системы при тяжелых травмах и методы их коррекции / А. В. Чечеткин, Г. Н. Цыбуляк // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 1. – С. 70–74.
10. Яковлев, В. Н. Заболеваемость хроническим гнойным средним отитом и лечение этой нозологии в Москве / В. Н. Яковлев, А. И. Крюков, Е. В. Гаров и др. // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 6. – С. 31–33.
11. Dinarello, C. A. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation : experimental and clinical findings / C. A. Dinarello // Journal of Biological Regulation & Homeostatic Agents. – 1997. – Vol. 11. – P. 91–103.
12. Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response / R. Medzhitov // Nature. – 2007. – Vol. 449, № 18. – P. 819–826.

Шпотин Владислав Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, заведующий отоларингологическим отделением ГБУЗ АО «Александр-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 25-67-32, e-mail: shpotin_lor@mail.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Еремина Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатов, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б, тел.: (846) 276-78-31, e-mail: erjominalor@mail.ru.

Проскурин Александр Иванович, кандидат медицинских наук, профессор АГМА, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 26-02-90, e-mail: agma@astranet.ru.