

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Юдина С.М., Снимщикова И.А.

Кафедра иммунологии и аллергологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

**Резюме.** Работа посвящена исследованию клинической эффективности локальной цитокинотерапии у больных хроническим тонзиллитом. Установлено, что включение локальной цитокинотерапии с препаратами естественного комплекса природных цитокинов, лейкинфероном и человеческим лейкоцитарным интерфероном для интраназального применения в комплексное лечение больных хроническим тонзиллитом приводит к быстрому купированию воспалительного процесса в ткани миндалин, сокращению сроков лечения и рецидивов заболевания. Это сочеталось с улучшением, а в ряде случаев, с нормализацией показателей иммунного статуса миндалин (клеточного состава лакунарных смывов, функциональной активности нейтрофилов, уровня цитокинов).

**Ключевые слова:** тонзиллит, цитокины, иммунитет, иммунотерапия.

*Yudina S.M., Snimshikova I.A.*

## CLINICAL EFFICACY OF CYTOKINE LOCAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

**Abstract.** The work is devoted to clinical efficacy of natural cytokine complex, leukiniferon and human leukocyte interferon for intranasal use in patients with chronic tonsillitis. It has been estimated that addition of cytokine local therapy to complex treatment of patients with chronic tonsillitis led to fast recovery from palatine tonsils tissue inflammation, shortening of treatment period and reduced complication rate. This correlated with improvement, and in some cases, with normalization of palatine tonsil immune state parameters (different cell type count of lacunar lavage fluid, neutrophil functional activity and cytokines' levels). (*Med.Immunol.*, 2000, vol.2, N 4, pp 431-434)

## Введение

Известно, что миндалины лимфоглоточного кольца в настоящее время рассматриваются как своеобразный региональный центр управления иммунной системой слизистых всего респираторного тракта, а патологические состояния миндалин, в том числе хронические тонзиллиты, приводят к выраженному нарушению иммунной реактивности, усугубляющему их течение [1, 8]. Подобные нарушения могут проявляться дисбалансом продукции цитокинов, иммуноглобулинов, изменением количества и функциональной активности нейтрофилов, Т-, В-лимфоцитов и быть обусловлены не только хроническим воспалительным процессом в миндалинах, но и общепринятыми методами его лечения. В связи с этим

важное значение в терапии хронических тонзиллитов имеет оптимизация лечебной тактики, предусматривающая ограничение применения антибиотиков широкого спектра действия и восстановление неспецифических и специфических факторов иммунной защиты.

Работами ряда авторов показана высокая клиническая эффективность локального применения препаратов цитокинов при лечении воспалительных заболеваний кожи, пародонта, гайморовых пазух, легких и др. [3, 5, 7]. Несмотря на различную локализацию патологического процесса, были отмечены общие закономерности влияния локальной цитокинотерапии (ЛЦТ) на течение воспаления, характеризующиеся быстрым купированием признаков воспаления, ранней эпителизацией, аналгезирующим эффектом, ограничением применения антибактериальных и гормональных препаратов, достижением длительной стойкой ремиссии [2].

Учитывая это, целью работы явилось изучение клинической эффективности локальной цитокино-

## Адрес для переписки:

305029, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 66/9, кв. 38;

Тел.: (0712) 35-94-76

Факс: (0712) 56-73-99.

E-mail @ ksmu. kursk. ru.

терапии и разработка показаний к ее применению у больных хроническим тонзиллитом.

## Материалы и методы

ЛЦТ применена нами в комплексном лечении 100 больных хроническим тонзиллитом (средний возраст –  $33,2 \pm 2,6$  года; мужчин – 32, женщин – 68), которые были разделены на три группы. Первую группу составили 35 пациентов, получавших ЛЦТ с препаратом естественного комплекса природных цитокинов (композит свиных цитокинов с активностью IL-1, 2, 6, TNF $\alpha$ , MIF, IFN $\gamma$ , TFR- $\beta$ ); вторую – с лейкокинефероном (35 больных), третью – с человеческим лейкоцитарным интерфероном (ЧЛИ) для интраназального применения (30 пациентов). В четвертую – контрольную группу было включено 30 больных с хроническим тонзиллитом, которым консервативное лечение на момент наблюдения не проводилось. Исследуемые и контрольная группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и характеру патологического процесса в миндалинах, распределение в них было случайным.

Из общего числа больных 59,3 % страдали частыми ОРВИ (до 4-6 раз в год), 34,8 % – хронической бронхолегочной патологией, 22,5 % имели в анамнезе аллергические реакции, в том числе на лекарственные препараты, 14,1 % – сопутствующую ЛОР-патологию (гайморит, этмоидит, отит и др.), 7,9 % – хронический пиелонефрит.

Показаниями к проведению ЛЦТ являлось наличие хронического тонзиллита в стадии компенсации или субкомпенсации, рецидивирующее течение заболевания (рецидивы ангины более 1 раза в год, ОРВИ чаще 4 раз в год), неэффективность предшествующей иммунокорригирующей терапии. Противопоказаниями к назначению ЛЦТ были признаки выраженной общей интоксикации, острая стадия основного и сопутствующих заболеваний.

ЛЦТ, состоящей из 3-4 сеансов, предшествовало ультразвуковое промывание лакун миндалин (2-3 процедуры) с целью их санации, 0,004% раствором гипохлорита натрия, обладающим антисептическими, фибринолитическими и иммунокорригирующими свойствами и не оказывающим в указанной концентрации токсического действия на иммунокомпетентные клетки.

Препараты цитокинов вводили местно в форме мази путем ультразвукового фонофореза миндалин на аппарате “Тонзиллор”. Мазь содержала 15 г нейтрального вазелина, 5 г ланолина и один из препаратов цитокинов (естественный комплекс природных цитокинов (ЕКПЦ) в дозе 25 мкг на 1 г основы; лейкокинеферон – 5000 МЕ/г и ЧЛИ – 500 МЕ/г).

Эффективность терапии оценивали в баллах по выраженности симптомов активности воспалительного процесса в ткани миндалин (табл.1). Эффект ЛЦТ считали отличным при купировании признаков локального воспаления до 4-5 баллов; хорошим (6 баллов) – при выраженном уменьшении размеров миндалин, их санации и умеренной отечности и синюшности миндалин, дужек, язычка; удовлетворительным (7-8 баллов) – при исчезновении казеозных пробок, незначительном уменьшении размеров миндалин и сохранении отечности и синюшности слизистых глотки.

Смывы из лакун собирали посредством активной аспирации предварительно введенного в них физиологического раствора и центрифугировали при 1500 оборотах /мин. в течение 10 минут. Осадок, использовали для исследования клеточного состава смыва и оценки функциональной активности входящих в него нейтрофилов по уровням спонтанной и люминоиндуцированной хемилюминесценции (ХЛ) путем подсчета светосуммы импульсов в одну минуту на аппарате “Биолюминометр БХЛ-06”. В надосадочной жидкости определяли уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ ) методом твердофазного

Табл.1. ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ТКАНИ МИНДАЛИН

| Показатель                                                              | Балл                     |                       |                                |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|
|                                                                         | 3                        | 2                     | 1                              |
| Размер миндалин                                                         | увеличение III степени   | увеличение II степени | увеличение I степени           |
| Синюшность слизистой оболочки носовой и ротовой частей глотки, миндалин | выраженная               | умеренная             | незначительная или отсутствует |
| Отечность дужек, язычка                                                 | выраженная               | умеренная             | незначительная или отсутствует |
| Содержимое лакун                                                        | наличие казеозных пробок | слизисто-гнойное      | слизистое или отсутствует      |

иммуноферментного анализа с помощью тест-систем "Протеиновый контур" (г. Санкт-Петербург, Россия).

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что до лечения выраженность симптомов воспаления в миндалинах составляла  $10,94 \pm 0,38$  баллов у пациентов I группы;  $10,91 \pm 0,41$  балла – II группы;  $10,86 \pm 0,6$  и  $10,79 \pm 0,48$  – III и IV групп. К 5 суткам терапии (после промывания лакун миндалин раствором гипохлорита натрия и 1 сеанса ЛЦТ) у всех пациентов I группы клинические симптомы начали регрессировать, и средняя сумма баллов составила  $5,55 \pm 0,42$ , что соответствовало хорошему эффекту. По окончании курса ЛЦТ с ЕКПЦ у 31 пациента (88,6 %) был зарегистрирован отличный и у 4 больных (11,4 %) хороший результат ( $p < 0,01$ ).

Оценка эффективности ЛЦТ у пациентов II и III групп выявила статистически значимое снижение симптомов выраженности хронического тонзиллита после первой процедуры до  $6,06 \pm 0,34$  и  $6,82 \pm 0,45$  баллов соответственно. После третьего (четвертого) сеанса ЛЦТ у большинства больных обеих групп отмечался отличный (74,3% и 57,1%,  $p < 0,01$ ) и хороший (20,0% и 32,9% соответственно,  $p < 0,01$ ) эффект. Удовлетворительный результат был получен у 2 пациентов II (5,7%) и 3 (10%) – III групп. Кроме того, при лечении препаратами цитокинов все больные отмечали быстрое исчезновение (на 5-7 сутки) неприятных ощущений в зеве (болезненности при глотании, саднения, царапанья и др.).

При этом у больных IV группы положительной динамики симптомов хронического тонзиллита за период наблюдения не зарегистрировано.

Во время лечения у пациентов первой и второй групп не было выявлено нежелательных побочных системных и местных эффектов от применения препаратов цитокинов. В третьей группе, в 5,7 % случаев (у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом) отмечалось развитие на 3-4 день лечения аллергической реакции на препарат в виде уртикарной сыпи на коже.

Диспансерное наблюдение за больными в течение 10-12 месяцев показало, что межрецидивный период в первой группе превышал 6 месяцев у 32 (91,4 %) пациентов, во второй и третьей – у 28 (80 %) и 20 (66,7 %) соответственно. Кроме того, зарегистрировано снижение средней продолжительности рецидива инфекций. Так, если у больных четвертой группы данный показатель составлял  $18,6 \pm 1,33$  дней, то у пациентов первой группы –  $12,1 \pm 1,85$ , второй –  $11,9 \pm 1,5$ , третьей –  $13,1 \pm 2,2$  суток ( $p < 0,01$ ). В группах пациентов, получавших ЛЦТ, значительно уменьшилась частота приема антибактериальных препаратов (до 1-2 курсов, по сравнению с 3-5 в кон-

трольной группе), а также длительность антибиотикотерапии (с 14-19 до 5-10 дней). При этом наилучший клинический результат, как следует из вышеприведенных данных, был установлен при использовании ЛЦТ с препаратом ЕКПЦ и лейкинфероном.

В настоящее время важное место в оценке эффективности консервативного лечения хронического тонзиллита отводится изучению иммунитета слизистых миндалин [1, 8]. После курса ЛЦТ с ЕКПЦ и лейкинфероном отмечалась статистически достоверная нормализация клеточного состава лакунарных смывов, а также снижение уровня спонтанной и повышение – стимулированной ХЛ нейтрофилов, что имеет существенное значение в снижении деструктивного потенциала фагоцитов и восстановлении их резервных возможностей. В третьей группе больных положительная динамика иммунитета слизистых миндалин была менее выражена, а нормализация показателей отсутствовала.

Как известно, в развитии адекватного местного иммунного ответа на внедрение инфекции решающую роль играют цитокины, запускающие каскад реакций, направленных на обнаружение, уничтожение и удаление повреждающего агента [2, 9]. При наличии патологического процесса наблюдается дисбаланс продукции воспалительных и противовоспалительных цитокинов, в первую очередь на уровне поврежденного органа, что определяет тяжесть течения и прогноз заболевания [4, 6, 9]. Полученные нами результаты показали, что у больных хроническим тонзиллитом на фоне ЛЦТ с ЕКПЦ и лейкинфероном происходило снижение содержания IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6 в лакунарных смывах до нормальных значений, а также повышение концентрации IFN $\gamma$ . Аналогичная зависимость, но без нормализации показателей, отмечалась в группе больных, получавших ЧЛИ. При этом, не было установлено достоверных различий в динамике продукции IL-4, уровень которого соответствовал контрольным значениям.

Таким образом, включение локальной цитокинотерапии в комплексное лечение больных хроническим тонзиллитом приводит к быстрому купированию воспалительного процесса в ткани миндалин, сокращению сроков лечения и рецидивов заболевания, позволяет снизить количество и длительность курсов антибиотикотерапии.

## Список литературы

1. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // Рос. ринология. – 1999, №1. – С.5-9.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Локальная иммунокоррекция цитокинами // Аллергология и кл. иммунология. – 1994, №1. – С.64-71.
3. Коршиков В.Н., Юдина С.М., Пискунов С.З., Снимщикова И.А., Ерофеева Л.Н. Клиническая эффек-

тивность препаратов цитокинов в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух // Рос. ринология. – 1999, №1. – С.52-53.

4. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях // Журн. Микробиологии. – 1996, №5. – С.104-110.

5. Симбирцев А.С. Новые подходы к клиническому применению рекомбинантного интерлейкина - 1 $\beta$  человека // Мед. иммунология. – 1999, Т.1, №1-2. – С.141-146.

6. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. – 1998, №2. – С.9-13.

7. Юдина С.М., Снимщикова И.А., Селезнев Ю.П. Современные подходы к иммунотерапии острых абсцессов легких // Мед. иммунология. – 2000, Т.2, №2. – С.241-242.

8. Brandtzaeg P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa // Eur. Arch. Otolaryngol. – 1995. – Vol. 252, Suppl. – P.8-21.

9. Thomson A.W. The Cytokine Handbook. – Academic Press, London. – 1994. – 615P.

*поступила в редакцию 03.10.2000*

*принята к печати 23.11.2000*