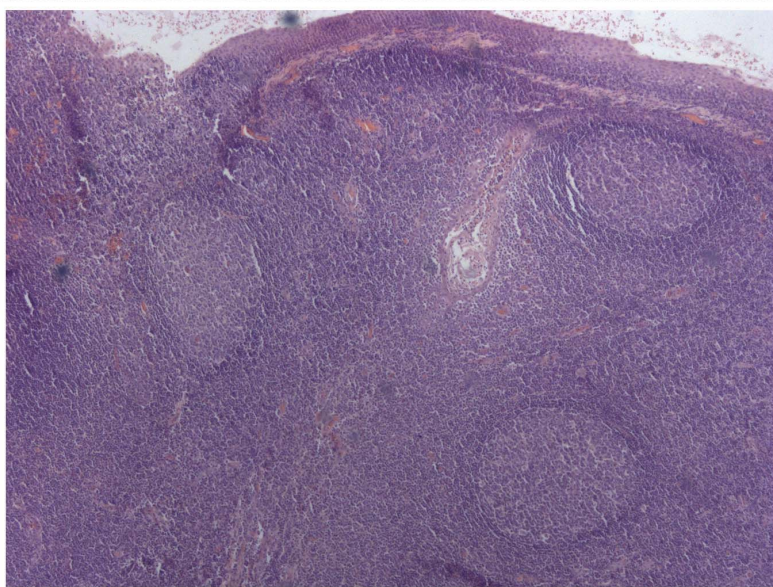


ИММУНОТЕРАПИЯ в практике ЛОР-врача и терапевта

**Под ред. проф., член-корр. РАН А. С. Симбирцева,
проф. Г. В. Лавреновой**



УДК 612.017.1

Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта, Под. ред. А. С. Симбирцева, Г. В. Лавреновой. – СПб.: Диалог, 2018. – 456 с.

Монография, подготовленная коллективом известных специалистов – иммунологов и оториноларингологов, содержит современный материал, охватывающий теоретические и клинические аспекты иммунотерапии различных заболеваний ЛОР-органов и вирусной патологии дыхательных путей. Книга представляет большой интерес для практикующих врачей, поскольку содержит конкретные схемы иммунотерапии и иммунопрофилактики. Предназначена для врачей-оториноларингологов, иммунологов, терапевтов, семейных врачей, инфекционистов и онкологов.

Рецензент – доктор биологических наук, профессор, чл.-корр. РАН С. А. Кетлинский.

УДК 612.017.1

© Издательство «Диалог»

ISBN 978-5-8469-0137-7

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1	
Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний ЛОР-органов (Лавренова Г. В., Катинас Е. Б., Кучерова Л. Р.)	13
Глава 2	
Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции в практике врача-оториноларинголога (Нестерова И. В.)	32
Глава 3	
Методы и диагностическая значимость определения иммунологических показателей при хронических заболеваниях ЛОР-органов. (Калинина Н. М.)	98
Глава 4	
Клинико-иммунологическая эффективность производных мурамилдипептидов в терапии инфекционно- воспалительных заболеваний респираторного тракта (Колесникова Н. В.)	114

Глава 5

Основы патогенетического применения препаратов
рекомбинантных цитокинов в лечении заболеваний
дыхательных путей

(Симбирцев А. С.) 135

Глава 6

Дифференцированные подходы к интерферон-
корректирующей терапии врожденных и
приобретенных интерферонопатий

(Нестерова И. В.) 153

Глава 7

Интерфероно- и иммунотерапия в реабилитации
иммунокомпрометированных детей с возвратными
респираторными инфекциями

(Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А.,
Малиновская В. В.) 167

Глава 8

Локальное применение интерферонов для лечения
острых респираторных вирусных инфекций

(Савлевич Е. Л.) 189

Глава 9.

Иммунопатогенетические аспекты и цитокилотерапия
хронического гнойного риносинусита

(Азнабаева Л. Ф., Арефьева Н. А., Абдурашитов Р. Ш.) ... 208

Глава 10

Лицевая боль при риносинуситах: иммунопатогенез
и возможности иммунотерапии

(Стагниева И. В.) 226

Глава 11

Иммунология хронического тонзиллита. Регионарная иммунная система ротоносоглотки (MALT), анатомия и функциональные особенности
(Назаров П. Г., Лавренова Г. В, Александров А. Н, Сопко О. Н.)..... 251

Глава 12

Лимфопролиферативный синдром у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей при ВЭБ, ЦМВ и других инфекциях
(Дроздова М. В.) 291

Глава 13

Перспективы использования цитокинов в диагностике и лечении рецидивирующих и хронических заболеваний носа, глотки и миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей
(Шабалдина Е. В., Симбирцев А. С., Шабалдин А. В.) 343

Глава 14

Современные подходы к аллерген-специфической иммунотерапии при аллергическом рините
(Емелина Ю. Н.) 381

Глава 15

Иммунологические аспекты рецидивирующего респираторного папилломатоза.
Иммунокорректирующая терапия
(Карпищенко С. А., Катинас Е. Б., Кучерова Л. Р.)..... 424

Глава 1

Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний ЛОР-органов

В работах последнего десятилетия, изучающих патофизиологию заболеваний ЛОР-органов, все больший удельный вес приобретают научные взгляды на систему иммунитета, как ключевое звено патогенеза. Более распространенным и принятым становится лечение ЛОР патологии с использованием иммунокорректирующих препаратов. Иммунотерапию проводят как самостоятельную, так и в качестве пред- и послеоперационных этапов при хирургическом лечении, в комплексной терапии, при лучевом и химиовоздействии. Базой для проведения иммунотерапии служат многочисленные научные исследования, которые касаются непосредственно разработки самих иммунокорректирующих препаратов. Их использование представляет многообещающую перспективу. Теоретическими предпосылками применения иммуномодулирующих препаратов является изучение местных и общих иммунных реакций в контексте патогенеза заболеваний, а также лабораторная оценка их эффективности.

По данным литературы, распространенность воспалительных заболеваний ЛОР-органов с годами возрастает, что связано с экологическими неблагоприятными воздействиями, с раз-

личными социальными факторами. Возможны и ятрогенные иммунодефициты. В России острый риносинусит ежегодно диагностируется у 10 млн. человек, а удельный вес больных риносинуситом среди пациентов, госпитализированных по поводу патологии ЛОР-органов, составляет от 40 до 50% (Морозов С. А. и соавт., 2002; Козлов В. С., Шиленкова В. В., 2003). Похожие тенденции характерны и для других стран. Ежегодно риносинусит регистрируется у 16% взрослого населения США. По оценкам экспертов Американского национального бюро исследования здоровья (United States National Health Interview Survey), риносинуситы являются наиболее частой причиной посещений врача (141,3 на 1000 населения). В Канаде распространенность риносинусита достигает 135 на 1000 населения. Синуситы широко распространены среди всех возрастных групп, но наибольшее число больных попадает на возраст от 18 до 55 лет, то есть на наиболее активную и трудоспособную часть населения (Durr e.a., 2001; Anand, 2004).

В последние годы наметилась тенденция к хронизации, затяжному течению и рецидивированию воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Заболевания околоносовых пазух, хронические отиты, хронический тонзиллит являются важными проблемами отоларингологии, что обусловлено недостаточной эффективностью традиционных методов лечения. Зачастую вторичные иммунодефициты являются следствием оперативного лечения, общей анестезии и системной антибиотикотерапии.

Так, Ю.В. Цвелев (1995) сообщает, что:

- снижение хемотаксиса вызывает использование цефалоспоринов, аминогликозидов (гентамицин), тетрациклина, эритромицина, тобрамицина, амикацина, доксициклина, лимециклина, рифампицина, амфотерицина В;
- нарушения фагоцитоза и опсонизации наблюдаются при применении тетрациклина и доксициклина;
- снижение бактерицидной активности фагоцитов отмечается при использовании сульфаниламидов, амикацина, гентамицина, тобрамицина;

- нарушают бласттрансформацию (функциональную активность) лимфоцитов триметоприм, сульфаметоксазол, бактрим, амфотерицин В, тетрациклин, доксициклин, миноциклин, лимециклин, цефалотин, левомецетин, нитрофурантоин;
- снижают продукцию антител левомецетин, бактрим, рифампицин, доксициклин.

Однако некоторые антибиотики способствуют и активации нейтрофильных лейкоцитов, в частности, к усилению опсонизации, хемотаксиса и фагоцитоза в целом приводит применение фузафунгина, клиндамицина и линкомицина.

Имеются многочисленные данные об угнетении иммунных реакций под влиянием общих анестетиков, в частности, об их негативном воздействии на процесс сократимости клеток – основной в реакциях фагоцитоза, бласттрансформации лимфоцитов, секреции антител, делении и клональной пролиферации лимфоцитов. Этомидат, пропофол, тиопентал и опиаты могут непосредственно воздействовать на функцию иммунокомпетентных клеток. В течение общей анестезии с применением фентанила, тиопентала, изофлюрана и закиси азота происходит значительное снижение уровня циркулирующих NK-клеток, сопровождающееся увеличением числа В-лимфоцитов и CD8+ Т-лимфоцитов. С анестезией связывают увеличение уровней ИФН- α , ИФН- γ , TNF- α и растворимого рецептора ИЛ-2. Эти данные подтверждают клинически хорошо известное повреждение иммунной системы после хирургической операции и анестезии.

Изучение местного иммунитета началось еще в начале XX века, но исследования в этой области на современном уровне знаний проводятся лишь в последние 35-40 лет. В каждой из систем, а также в отдельных органах местный иммунитет имеет свои существенные особенности. Они заключаются в различной концентрации иммуноглобулинов разных классов, возможности перераспределения антител между сывороткой крови и тем или иным секретом и т.п. Несомненно, также большое влияние на местный иммунитет биологических особенностей секрета, а

именно содержания в нем ферментов, концентрации водородных ионов и т. д.

В связи с этим претерпело изменение само определение понятия «местный иммунитет». Так, По А. Безредка, местный иммунитет – это невосприимчивость органа или ткани к какому-либо болезнетворному микроорганизму, в то время как весь макроорганизм остается чувствительным к патогенному действию того же агента. Принципиально иное содержание вкладывают в понятие «местный иммунитет» Я. С. Шварцман, Л. Б. Хазенсон (1978). Согласно их формулировке, местный иммунитет – это сложный комплекс защитных приспособлений различной природы, сформировавшийся в процессе эволюционного развития и обеспечивающий защиту покровов организма, непосредственно сообщающихся с внешней средой. С этих позиций, местный иммунитет – неразрывная и соподчиненная часть общего иммунитета – одной из систем гомеостаза организма, которая обеспечивает его защиту от чужеродных биологических агентов, собственных клеток с измененной генетической информацией и аутоантигенов.

В зарубежной литературе нередко между терминами «местный иммунитет» и «секреторный иммунитет» ставится знак равенства. Такое отождествление принципиально неверно. Секреторный иммунитет составляет лишь одну из подсистем местного иммунитета. В настоящее время понятие местного иммунитета включает совокупность реагирования всех клеток лимфоидного ряда, заселяющих слизистые оболочки, в кооперации с макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками и другими клетками соединительной ткани и эпителия. Тем не менее, следует различать клеточные компоненты иммунной системы представленные на слизистых в нормальных физиологических условиях (эпителиальные клетки, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, макрофаги и тучные клетки) и клеточные элементы, появляющиеся при развитии патологического процесса (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы).

В антимикробной защите слизистой оболочки можно выделить несколько линий:

Эпителиальный барьер

Слизистая оболочка защищена физически уязвимым монослоем эпителиальных клеток, покрывающих огромные поверхности (300-400 кв.м.) человеческого тела. Эпителий соприкасается с внешней средой, поэтому неудивительно, что он чрезвычайно активен иммунологически. Эпителиальные клетки служат не только структурным барьером, они также являются антигенпредставляющими клетками, т.е. перерабатывают антиген в иммуногенную форму и представляют его иммунокомпетентным клеткам-лимфоцитам, и активно участвуют в транспорте цитокинов путем изменения экспрессии молекул адгезии и интегринов на своей поверхности при воспалении (Быкова В.П., Бахтин А. А., 2016; Brandtzaeg E. A., 1998).

Имеются данные, свидетельствующие о способности цилиндрических эпителиальных клеток фагоцитировать и разрушать в себе микроорганизмы и крупные антигенные молекулы (Беляков И.М., 1997). Эпителиальные клетки секретируют большое число растворимых факторов и цитокинов, которые регулируют местные иммунные реакции.

За последнее десятилетие показана способность эпителиальных клеток продуцировать большое число цитокинов. Несмотря на высокую важность быстрого восстановления поврежденного эпителиального слоя, повышенная пролиферация эпителиальных клеток восстанавливает дефект в течение нескольких дней. В связи с этим крайне важным является механизм быстрого восстановления эпителиального слоя. Это возможно только в том случае если эпителиальные клетки мигрируют непосредственно в область повреждения.

Такой механизм получил название «восстановление» («*restitution*»), а на его реализацию требуется от нескольких минут до нескольких часов. Другая важная роль монослоя эпителиальных клеток в реализации неспецифического иммунитета заключается в активном транспорте ионов хлорида и бикарбоната, что приводит к секреции жидкости из эпителия. Эта се-

креция жидкости является важным фактором обеспечивающим «промывание» эпителия и удаления с его поверхности токсинов и патогенных микроорганизмов. Эта функция эпителия также находится под контролем иммунокомпетентных клеток. Во всяком случае, все эпителиальные клетки взаимодействуют с клетками иммунной системы через целую сеть цитокинов и обладающих рецепторами для многочисленных цитокинов.

Слизь, вырабатываемая клетками эпителия, – это не только увлажнение и «смазка» для мукоцилиарного транспорта. Результаты биохимического и иммунохимического анализов слизи носового секрета показали, что она содержит разнообразные вещества противовирусного, антибактериального (бактериостатического и бактерицидного) и антигрибкового действия. Это не только сиало и сульфомуцины, но и давно известные бактерицидные гидролитические ферменты, такие как лизоцим (мурамидаза), связывающий железо лактоферрин с выраженным бактериостатическим действием, интерфероны, секреторные антитела. Слизистое отделяемое из полости носа и околоносовых придаточных пазух содержит ряд веществ, участвующих в каталитических реакциях инактивации различных биологически активных пептидов и биогенных аминов. Так, показано, что секреция эпителиальными клетками слизи сопряжена с активностью моноаминоксидазы – фермента, инактивирующего биогенные амины, в частности гистамин (Глазников Л.А. и соавт., 2001).

Способность эпителия противостоять инфекции привлекает особое внимание исследователей в связи с открытием основного врожденного механизма распознавания клеткой возбудителя с помощью специальных детекторных молекул, играющих роль специфических рецепторов, «узнающих» комплементарные им лиганды. Имеется в виду открытие толлподобных рецепторов (toll-like receptors, TLR). Наличие TLR на эпителиоцитах слизистых оболочек ЛОР-органов впервые было показано с помощью иммуногистохимического метода в патоморфологической лаборатории ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» в начале текущего столетия.

Данные рецепторы были обнаружены на клетках люминального и криптального эпителия небных и глоточной миндалин при хроническом тонзиллите и аденоидите, эпителия фарингеальных гранул и боковых валиков при гипертрофическом фарингите, на многослойном плоском эпителии голосовых складок гортани в составе отечных и ангиоматозных полипов, при отечном ларингите Рейнке, а также на респираторном и железистом эпителии слизистой оболочки носа.

Выявление TLR на клетках эпителия верхних дыхательных путей и глотки имеет принципиальное значение. Оно означает, что первое распознавание возбудителя респираторной инфекции осуществляется эпителиальными клетками слизистой оболочки (Глазников Л. А. и соавт., 2001). В слое эпителия также расположены рецепторные М-клетки, внутриэпителиальные лимфоциты, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы.

М-клетки

Учитывая особую роль М-клеток, на них стоит остановиться подробнее. Эти клетки заметно отличаются по строению и функциям от других видов эпителиальных клеток, хотя и сохраняют общие принципы организации. М-клетки (microfold cells) характерны именно для MALT тип клеток, расположенный в эпителии над лимфоидными агрегатами. Базальная мембрана в зоне этих клеток отличается от базальной мембраны других эпителиоцитов большей проницаемостью. Это способствует прохождению антигенов из просвета дыхательных путей в фолликулы и перемещению химических медиаторов из фолликулов в эпителий, а также миграции лимфоцитов. Характерной особенностью М-клеток является то, что они захватывают и транспортируют к лимфоидной ткани из просвета полости носа антигены, не подвергая их деградации.

Лизосомальная система М-клеток в этом транспорте участия не принимает, так как М-клетки антиген не обрабатывают и не презентуют. Эти клетки способны пиноцитировать и транспортировать через свою цитоплазму антигены размером от белковых молекул до вирусных частиц, а также интактные микробные

клетки. Прохождение молекул через М-клетки контролируется соответствующими мукозными барьерами. Одной из основных функций является транспорт антигена в области подслизистого слоя, богатые Т и В лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками, то есть в те области, где происходят процессинг, распознавание антигена и индукция иммунного ответа.

Лимфоциты

Lamina propria эпителия верхних дыхательных путей и среднего уха содержит больше В-лимфоцитов, продуцирующих антитела, чем любой другой орган тела, включая селезенку, тимус и лимфатические узлы. Слизистая оболочка полости носа, околоносовых пазух и среднего уха содержит две принципиально разных популяции В-лимфоцитов: в первой преобладают продуцирующие IgA клетки, представленные в железистых областях, во второй – IgG-продуцирующие клетки, расположенные в строме ниже поверхности эпителия. IgA циркулирует в крови в виде мономеров или димеров. Димер IgA может связываться с рецептором на базальной поверхности эпителиальных клеток и в комплексе с этим рецептором проникать в эпителиальные клетки. Внутри клетки такой комплекс подвергается протеолизу и через апикальную поверхность эпителиальной клетки секретруется образовавшийся комплекс IgA с фрагментом рецептора, который получил название «секреторный компонент». В нормальных условиях слизистая оболочка полости носа продуцирует мало IgM, поэтому концентрация sIgA более чем в 100 раз превышает концентрацию sIgM в носовом секрете. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) способен более эффективно нейтрализовать вирусы, бактериальные токсины, ферменты и агглютинировать бактерии по сравнению с мономерной формой. Секреторный компонент обуславливает резистентность sIgA к действию протеолитических ферментов (Быкова В. П., Бахтин А. А., 2016).

Помимо секреторных иммуноглобулинов, носовой секрет содержит и иммуноглобулины системного типа, прежде всего IgG, который составляет существенную часть секретов верхних

дыхательных путей, а также следовые количества IgD и IgE. Эти иммуноглобулины попадают в секрет путем пассивной диффузии интерстициальной жидкости, в которой они находятся, проникая через покровный и железистый эпителий.

Т-лимфоциты, существующие в слизистой оболочке, играют важную роль в стабилизации и регуляции реакций местного иммунитета. Brandtzaeg P. и соавторы (1998) сообщают в своих исследованиях, что Т-лимфоциты выявляются в *lamina propria* слизистой оболочки полости носа и пазух как единично расположенные клетки или в виде небольших скоплений, расположенных в подэпителиальной области, а также в эпителиальном слое между клетками эпителия, так называемые «интраэпителиальные лимфоциты».

Среди них выделяют две основные субпопуляции: CD4+ и CD8+ Т-клетки. Небольшая часть «интраэпителиальных лимфоцитов» (IEL) имеет фенотип CD57+, присущий натуральным киллерам.

Согласно современным представлениям к CD4+ лимфоцитам относятся субпопуляции Т-хелперы 1 (Th1) и Т-хелперы 2 (Th2), участвующие в различных формах иммунных реакций. Th1 продуцируют INF- γ , IL-2, TNF- α и другие медиаторы, обеспечивая тем самым запуск реакций клеточного типа. Th2 синтезируют IL-4, 5, 6, 10, результатом действия которых является активация В-лимфоцитов, дифференцировка их в плазматические клетки и синтез иммуноглобулинов. Регуляция иммунного ответа осуществляется самими Th1 и Th2 путем подавления активности друг друга посредством своих медиаторов.

Специфический иммунный ответ инициируется попаданием в организм антигена. Первый этап включает в себя фагоцитоз патогена и презентацию его антигенных детерминант в комплексе с собственными молекулами главного комплекса гистосовместимости 2-го класса, то есть в виде иммуногена. Одновременно с этим макрофаг выбрасывает ряд цитокинов: IL-1, 6, 8, 12, TNF- α , INF- γ , активируя другие клетки-участники процесса. Наличие иммуногена на мембране макрофага в сочетании с активирующими стимулами инициирует пролиферацию Th0,

выработку ими IL-2, 3, 4, 6, 10, TNF- α , INF- γ , а также их дифференцировку. При этом IL-12 способствует образованию Th1, а IL-4 – Th2, ростовыми факторами для которых являются соответственно IL-2 и IL-2, 4.

Цитокины, продуцируемые Th1, обеспечивают развитие клеточных механизмов защиты, активируя макрофаги – эффекторные клетки реакций гиперчувствительности замедленного типа, а также способствуя активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) через продукцию соответствующих иммуномедиаторов. Результатом действия медиаторов, синтезируемых Th2, является активация В-лимфоцитов, дифференцировка их в плазматические клетки и синтез последними антител.

Процесс воспаления в слизистой оболочке, вызванный патогенами, играет важную и полезную роль в защите организма. Механизм защиты слизистой оболочки дыхательных путей сложен. Если с его помощью не удастся уничтожить бактерии, продолжается бактериальная колонизация и персистирующий воспалительный ответ, который становится хроническим и может привести к повреждению слизистой оболочки, нарушению баланса между провоспалительными и противовоспалительными иммунными ответами, который осуществляется взаимодействием цитокинов.

Большинство врачей различных специальностей ставят перед иммунологом задачу выявления иммунодефицитного состояния. Диагноз «иммунодефицит» является лабораторным диагнозом, клиницист может лишь заподозрить наличие иммунодефицита.

Многочисленные исследования свидетельствуют о незначительной амплитуде изменений показателей системного иммунитета при многих заболеваниях ЛОР-органов, особенно в тех случаях, когда патологический процесс не выходит за пределы слизистых оболочек. Таким образом, при ЛОР-патологии большое диагностическое значение имеет иммунологическое исследование биологических секретов (слюна, назальный смыв, смыв из пазух, мокрота, ларингеальный и фарингеальный секрет).

В этих биологических жидкостях возможно проанализировать содержание Ig A, M, G, E (общего и специфического), подклассов IgG, секреторного IgA, лизоцима, лактоферрина, некоторых цитокинов. Целесообразность исследования биологических секретов, прежде всего, касается различных ринитов и риносинуситов, при которых изменения уровней сывороточных иммуноглобулинов не имеют диагностической и прогностической ценности, ибо не выходят за пределы физиологической нормы и существенно отстают по времени от периода заболевания. В то же время, по нашему мнению, исследование секретов непосредственно в патологическом очаге позволяет выявить различные варианты течения патологического процесса, при сходной клинической картине.

Наибольшую информативность иммунологического обследования обеспечивает патогенетически обоснованный выбор биологического материала, соответствующего локализации патологического процесса. Исследование назальных смывов рекомендовано при различных формах ринитов, бронхиальной астме, респираторных инфекциях. При патологии околоносовых пазух исследование носовых смывов является малоинформативным и рекомендуется исследование отделяемого из пазух или промывной жидкости пазух, полученной при диагностических пункциях.

В оториноларингологии существуют три группы заболеваний, связанных с нарушением функционирования иммунной системы и требующих коррекции:

1. Опухоли ЛОР-органов.
2. Острые и хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов с дефицитом защитных антиинфекционных механизмов.
3. Аллергические заболевания, обусловленные развитием реакций гиперчувствительности на основе гиперпродукции иммуноглобулина E (фарингиты, аллергические риносинуситы).

Особенностью применения иммунотропных препаратов при ЛОР-патологии является целесообразность их местного

использования, что обусловлено существованием в норме активной системы местного иммунитета слизистых оболочек. Многочисленные исследования показали, что при инфекционно-воспалительных процессах ЛОР-органов недостаточность иммунной защиты проявляется, прежде всего, местно.

Принимая во внимание роль вирусных инфекций, как триггерных механизмов в развитии большинства острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, а также, связанных с ними хронических заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха, перспективным на наш взгляд является применение интерферонов и интерфероногенов для профилактики и лечения ЛОР-патологии.

Иммунозаместительная терапия цитокинами, является новым шагом на пути развития иммунофармакологии, так как применение готового медиатора, синтезируемого клетками организма, отличается от использования различных широко распространенных препаратов индукторов цитокинов и интерферона. Без сомнения, многие из имеющихся на сегодня иммуномодуляторов опосредуют свой эффект через цитокиновую систему.

Их эффективность часто невысока, главным образом, за счет того, что механизм действия подобных препаратов обусловлен необходимостью индукции синтеза эндогенных медиаторов иммунитета, а при иммунодефицитных состояниях клетки, ответственные за синтез, уже не способны адекватно ответить на внешнюю стимуляцию.

Иммунозаместительная цитокиновая терапия, напротив, особенно эффективна при иммунодефицитных состояниях, которые сопровождают многие инфекционные заболевания и травмы, или когда локальная инфекция развивается на фоне уже имеющегося иммунодефицита.

В настоящее время на вооружении врача находятся препараты рекомбинантных интерлейкинов 1 и 2: «Беталейкин» и «Ронколейкин».

«Беталейкин» – препарат, созданный из рекомбинантного белка интерлейкина-1 β , который является продуктом гена человека, встроенного в геном E.Coli с использованием генно-ин-

женерной технологии. Важно подчеркнуть, что IL-1 не обладает прямой антимикробной активностью. Механизм действия IL-1 связан с активацией естественных защитных реакций путем стимуляции в первую очередь неспецифических, а затем и специфических звеньев иммунитета. IL-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма. IL-1 одним из первых цитокинов продуцируется различными клетками при внедрении патогенов, однако, несмотря на синтез эндогенного IL-1 в ряде случаев этого оказывается недостаточно для эффективной борьбы с инфекцией.

Местное применение препарата IL-1 имеет наибольшие перспективы, так это позволяет достигать его высокой локальной концентрации, целенаправленно воздействовать на инфекционный очаг и избежать системных проявлений его действия. В ЛОР-практике Беталейкин использовался для лечения больных хроническими гнойными отитами (Чернушевич И. И., 1999), и с хроническими гнойными риносинуситами в виде местного и системного введения (Арефьева Н. А. и соавт, 2001; Азнабаева Л.Ф., и соавт., 2008) в том числе и хламидийной этиологии (Глазников Л.А. и соавт., 2001).

«Ронколейкин» – рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 человека. Препарат получают из клеток продуцента, которым является рекомбинантный штамм непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого интерлейкина-2 (IL-2). В настоящее время Ронколейкин успешно используется в лечении септических состояний, туберкулеза, менингитов, медиастинитов, перитонитов, абсцессов различной локализации (Закревская А. В. и соавт., 1999; Петров С. В. и соавт., 1995; Сапожникова Н. В. и соавт., 2011). Используется внутривенное, подкожное и эндолимфатическое введение препарата.

В 2003 году в нашей клинике впервые разработан способ местного применения Ронколейкина для лечения острых и хронических гнойных синуситов. Его эффективность была показана в «плацебо-контролируемом» исследовании.

Для местного введения Ронколейкина содержимое ампулы растворяют в нескольких мл (3-5 мл) 0,9% раствора NaCl, избегая пенообразования. Для этого растворитель вводят по стенке ампулы, после чего ее осторожно вращают или покачивают до полного растворения содержимого ампулы. Не допускается резкое встряхивание ампулы.

Раствор должен быть бесцветным, прозрачным, без посторонних включений. Приготовленный препарат вводится по 0,5 мг (500 000 ME) в полость верхнечелюстной или лобной пазухи во время пункции или трепанопункции. Из полости пазухи предварительно эвакуируется содержимое. Желательно зафиксировать голову пациента в течение 20-30 мин в положении, противоположном дренажному положению для пораженной пазухи, с целью удлинения экспозиции препарата.

Ронколейкин назначается как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками и/или антисептиками. Обычно через сутки после инстилляций в пазухи препарата рекомбинантного интерлейкина-2 гнойное отделяемое сменялось на обильное слизистое, полное очищение пазух и купирование клинических признаков воспаления наблюдалось на 2-4 сутки (в среднем $3,9 \pm 0,9$). Усиление продукции секрета железами слизистой оболочки пазух после введения Ронколейкина наблюдалось и у пациентов контрольной группы после введения «плацебо» и было расценено как влияние веществ, входящих в состав препарата в качестве стабилизаторов.

Скорость действия препарата позволила предположить стимулирующее действие Ронколейкина на иммунную систему в очаге воспаления через активацию сформированной ранее направленности иммунного ответа. Введение в пазухи Ронколейкина в дозировке 250000-500000 Ед. не вызывало острой воспалительной реакции на местном и системном уровне, не оказывало негативного влияния на двигательную активность мерцательно-го эпителия слизистой оболочки полости носа и пазух.

По нашим данным, введение Ронколейкина в полость пазухи при остром и обострении хронического гнойного синусита активизирует местный иммунитет в очаге воспаления путем

стимуляции местного синтеза IgA, sIgA, IgG иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки, а также стимулирует местный синтез IL-8, повышение проницаемости гистогематического барьера и поступление IgM из сыворотки крови.

Показаниями к местному применению Ронколейкина являются:

- Затяжное, рецидивирующее течение синуситов.
- Тяжелое и осложненное течение синусита (в сочетании с антибиотикотерапией и хирургическим лечением).
- Неэффективность антибактериальной терапии.
- Непереносимость антибиотиков и антисептиков.

Противопоказаний к местному применению Ронколейкина выявлено не было. Ни в одном случае приместном использовании Ронколейкина не наблюдалось аллергических реакций на введение препарата.

Эффекты местного использования Ронколейкина зависят от типа течения гнойного синусита и исходного состояния иммунной системы слизистой оболочки. При «активном» течении синусита, сопровождаемом выраженной воспалительной реакцией, интенсивными болями, выраженной гиперемией и отеком слизистой оболочки полости носа и пазух, а также температурной реакцией, характерно резкое увеличение проницаемости слизистой оболочки и продукция провоспалительных цитокинов в очаге воспаления, увеличение концентраций иммуноглобулинов, поступающих из сыворотки крови.

При длительном, вялотекущем, «торпидном» течении синусита, характеризующемся отсутствием выраженной местной и общей воспалительной реакции, обнаруживается повышение местного синтеза иммуноглобулинов, в том числе и иммуноглобулина Е (что говорит о развитии сенсibilизации в результате длительного воздействия патогена), в сочетании с неизменной проницаемостью слизистой оболочки и продукцией противоспалительных цитокинов.

При введении Ронколейкина в полость пазух происходит нормализация реагирования местного иммунитета, постепенное снижение интенсивности воспаления при «активном» те-