

ЧЕРНУШЕВИЧ

Игорь Иванович

КЛИНИКО - ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА -1 $\beta$  (БЕТАЛЕЙКИНА)  
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

14.00.04 - болезни уха, горла и носа

14.00.36 - аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2000

Работа выполнена в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи МЗ РФ и в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте особо чистых биопрепаратов МЗ РФ.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор Рязанцев С.В.

Доктор медицинских наук Симбирцев А.С.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Линьков В.И.

Доктор медицинских наук, профессор Шабашова Н.В.

Ведущее учреждение:

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П. Павлова

Защита состоится 21 декабря 2000 года в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 084.50.01 при Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи МЗ РФ (198013, Санкт-Петербург, ул.Бронницкая, д.9).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи.

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2000 года

Ученый секретарь Диссертационного  
совета кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник

Г.С.Мальцева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Лечение хронических гнойных средних отитов (ХГСО) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной отиатрии. Несмотря на очевидные успехи в разработке проблем профилактики и лечения данной патологии, заболеваемость ХГСО остается высокой и составляет 53 на 1000 населения, при этом достоверной тенденции к ее снижению не наблюдается (Пальчун В.Т., 1984; Тарасов Д.И. и соавт., 1988; Мишенькин Н.В., 1994; Усачев А.С., 2000).

Одной из причин широкой распространенности ХГСО среди населения является сравнительно низкая эффективность консервативного лечения, что, в свою очередь, связано с несовершенством существующих представлений о патогенезе данного заболевания. До сих пор остаются недостаточно изученными изменения общего и местного иммунитета у больных ХГСО, хотя важная роль иммунных нарушений в патогенезе ХГСО не вызывает сомнений. Это подтверждается результатами исследований многих авторов (Вельтищев Ю.Б., 1984; Бабаева А.Г. и соавт., 1987; Ковальчук Л.Р. и соавт., 1990; Кологривова Е.Н. и соавт., 1991; Арефьева Н.А. и соавт., 1997; Ogra P. et al., 1983; Brandtzaeg P. et al., 1996).

Хирургическое лечение, являющееся одним из основных методов лечения ХГСО, также не решает задачу коррекции иммунологических нарушений, поэтому зачастую в послеоперационном периоде наблюдается рецидив гноетечения (Богоманова Д.Н., 1988; Толстов Ю.П. и соавт., 1999); к тому же сохраняется высокая степень риска существенного снижения слуха в результате санлирующей операции (Левин Л.Т. и соавт., 1948; Тарасов Д.И. и соавт., 1988).

Все вышесказанное показывает целесообразность поиска новых методов консервативного лечения ХГСО, направленных на купирование

симптомов обострения и уменьшение частоты последних. Одним из таких перспективных направлений является применение медиаторов, регулирующих активность клеток иммунной системы и процессов иммуногенеза (Шичкин В.П., 1998). Изменения и нарушения в продукции этих цитокинов, по современным представлениям, составляют важное звено патогенеза инфекционно-воспалительной патологии среднего уха и верхних дыхательных путей (Арефьева Н.А. и соавт., 1997).

Одним из ключевых медиаторов в механизме формирования всех звеньев иммунного ответа считается интерлейкин-1 (ИЛ-1). Данный цитокин обладает широким спектром биологической активности, при этом основной функцией ИЛ-1 является активация естественных защитных реакций путем стимуляции, в первую очередь, неспецифических, а затем и специфических звеньев иммунитета. Другим, важным с точки зрения развития локальной островоспалительной реакции, медиатором может считаться интерлейкин-8 (ИЛ-8).

В Санкт-Петербургском НИИ особо чистых биопрепаратов была разработана технология получения и налажен выпуск генноинженерного препарата интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) под названием беталейкин. Данные публикаций, посвященных применению беталейкина при лечении онкологических, острых вялотекущих и хронических заболеваний, показали его высокую эффективность (Гершанович М.Л. и соавт., 1996; Симбирцев А.С., 1997), при этом сведений об использовании беталейкина в терапии ХГСО в доступной литературе нами не найдено.

Вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, выбор цели и постановку задач данной работы.

### **Цель исследования**

Изучить эффективность рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  (беталейкина) в терапии обострений хронического гнойного среднего отита.

### **Задачи исследования**

1. Изучить изменение клинической картины у пациентов с обострением ХГСО на фоне терапии беталейкином.
2. Выявить зависимость результатов лечения беталейкином от особенностей клинического течения различных форм ХГСО (мезотимпанит, эптитимпанит, состояние после радикальной операции).
3. Выявить закономерности изменения содержания основных иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA в сыворотке крови, в слюне, в смывах со слизистых оболочек уха и носа у больных ХГСО.
4. Выявить закономерности динамики провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в ушных смывах больных ХГСО на фоне терапии беталейкином.
5. Разработать критерии отбора пациентов, страдающих различными клиническими формами ХГСО в стадии обострения, для терапии беталейкином.

### **Научная новизна**

Впервые для лечения обострения ХГСО был использован один из базовых цитокинов местной воспалительной реакции и острофазового ответа - интерлейкин-1 $\beta$ . Использование цитокинов, регулирующих активность клеток иммунной системы и процессов иммуногенеза, является новым направлением в клинической практике. Новизна подтверждена патентом "Способ лечения хронического среднего отита" (положительное решение о выдаче патента от 28.09.2000 на заявку №2000116600/14 от 28.06.2000).

Впервые проведено изучение динамики основных провоспалительных цитокинов в экзокринном секрете среднего уха у больных ХГСО в процессе лечения обострения данного заболевания.

### **Практическая значимость**

Предложен новый способ консервативного лечения обострений у больных хроническим гнойным средним отитом, заключающийся в местном применении рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  (беталейкина).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Беталейкин является эффективным препаратом для терапии обострений ХГСО. Эффективность использования беталейкина может быть различной при разных клинических формах ХГСО.
2. При ХГСО выявляются нарушения местного иммунного статуса. Состояние общего иммунитета при ХГСО практически не изменяется.
3. Концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в секрете среднего уха при ХГСО повышаются при обострении заболевания и достоверно снижаются на фоне терапии беталейкином. Снижение уровня данных цитокинов коррелирует с уменьшением клинических проявлений обострения ХГСО.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанный автором способ лечения обострений хронического гнойного среднего отита и методика получения смывов со слизистой оболочки среднего уха применяются в лечебно-диагностической практике клинических подразделений Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в учебном процессе с врачами-слушателями циклов усовершенствования по оториноларингологии, клиническими ординаторами и аспирантами.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на 46-ой конференции молодых ученых-оториноларингологов (Санкт-

Петербург, 27-29 января 1999г.), а также на Российской научно-практической конференции "Физиология и патология уха" (Санкт-Петербург, 25-27 октября 1999г.).

### **Реализация работы**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ.

Получен патент на способ лечения хронического среднего отита (положительное решение о выдаче патента от 28.09.2000 на заявку №2000116600/14 от 28.06.2000).

Написаны методические рекомендации для оториноларингологов на тему: "Роль общего и местного иммунитета при заболеваниях верхних дыхательных путей и уха".

### **Структура и объем работы**

Диссертация представлена на 115 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 137 отечественных и 105 иностранных источников. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 5 диаграммами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика обследованных пациентов**

Обследование больных ХГСО и группы здоровых лиц проводилось на базе клиники реставрационной хирургии уха СПб НИИ ЛОР при непосредственном участии иммунологических лабораторий СПб НИИ ЛОР и СПб НИИ особо чистых биопрепаратов.

Основную группу составили 60 больных (28 мужчин и 32 женщины) с различными клиническими формами ХГСО (мезотимпанит - 40 человек; эпитимпанит - 10 человек; ХГСО, состояние после радикальной операции (РО) - 10 человек) в стадии обострения.

Контрольную группу составили 34 практически здоровых человека молодого возраста (18-30 лет), пациенты с патологией развития речи, находящиеся на лечении в клинике СПб НИИ ЛОР.

### **Методы обследования**

Традиционное оториноларингологическое обследование дополнялось отоскопией с использованием стационарного микроскопа (увеличение  $12^{\times}$ ). Проподимость слуховых труб определялась посредством проб с пустым глотком, Тойнби, Вальсальвы и Политцера под контролем отоскопа Люце. Больным ХГСО выполнялась рентгенография височных костей в проекциях по Шюллеру и Майеру. Тональная пороговая аудиометрия проводилась на стандартном аудиометре МА-31 (Германия).

Материалом для иммунологического исследования служили: сыворотка крови, смывы со слизистой оболочки среднего уха и носа, а также слюна. Материалом для микробиологического исследования служили мазки со слизистой оболочки среднего уха.

Для получения смывов со слизистой оболочки среднего уха мы использовали шприц инсулинового типа объемом 1 мл с длинной изогнутой иглой. Промывная жидкость (стерильный физиологический раствор) объемом 1 мл посредством устройства вводилась в барабанную полость и под контролем зрения извлекалась из нее.

С целью получения смыва со слизистой оболочки носа мы использовали разработанное в СПб НИИ ЛОР устройство для орошения полости носа (решение о выдаче свидетельства на полезную модель № 97101385/20 от 24.02.97), состоящее из носовой оливы, плотно



обтурирующей преддверие носа, с двумя сквозными каналами для подающей и отводящей трубок (Ендальцева Е.Б., 1998).

Получение слюны и сыворотки крови осуществлялось посредством общепринятых методик (Тотолян А.А., Смирнов А.Ю, Дидковский В.А., 1990).

### **Методы иммунологического исследования**

Определение концентраций IgM, IgG, IgA в сыворотке крови осуществлялось методом одномерной радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини. Использовались наборы диагностических моноспецифических поликлональных лиофилизированных сывороток производства Нижегородского предприятия по производству бактериальных препаратов (Нижний Новгород).

Определение концентраций IgM, IgG, IgA в смывах со слизистой оболочки уха, носа и в слюне осуществлялось твердофазным иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител. Использовались наборы реагентов ProConIg для определения уровня иммуноглобулинов человека в экзокринных секретах производства НИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург).

Определение концентраций sIgA в экзокринных секретах осуществлялось методом одномерной радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини. Использовались наборы диагностической моноспецифической поликлональной лиофилизированной сыворотки против sIgA человека производства предприятия биологических медицинских препаратов "Биомед" им. И.И.Мечникова (Московская обл., с. Петрово-Дальнее).

Определение концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в смывах со слизистой оболочки среднего уха осуществлялось методом твердофазного

иммуноферментного анализа. Использовались полистироловые планшеты фирмы "Costar".

### **Микробиологическое исследование**

Проводилось унифицированными методами согласно приказу МЗ РФ №535 от 22.04.1985.

### **Описание схемы лечения больных ХГСО**

В своей работе мы использовали препарат беталейкин, произведенный в Санкт-Петербургском Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов и являющийся рекомбинантным интерлейкином-1 $\beta$ . Генноинженерный препарат беталейкин полностью повторяет свойства природного человеческого интерлейкина-1 $\beta$  и разрешен Министерством здравоохранения РФ для клинического применения (97/51/6).

Методика приготовления препарата и способ применения заключались в следующем. Содержимое ампулы (1мкг беталейкина) растворяли в 1 мл стерильного 0,9% хлорида натрия и дополнительно разводили физиологическим раствором до конечной концентрации (10-40 нг/мл) непосредственно перед применением. Получение рабочих растворов беталейкина приведено в таблице (1).

Таблица 1

Получение рабочих растворов беталейкина заданной концентрации

ТРЕБУЕМАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ	КОЛИЧЕСТВО РАСТВОРА БЕТАЛЕЙКИНА	КОЛИЧЕСТВО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА
10 нг/мл	0,1 мл	10 мл
20 нг/мл	0,1 мл	5 мл
30 нг/мл	0,1 мл	3,33 мл
40 нг/мл	0,1 мл	2,5 мл

Местное использование беталейкина является наиболее предпочтительным видом терапии. Такой путь введения обеспечивает достижение терапевтической концентрации действующей субстанции в очаге патологического процесса и полное отсутствие нежелательных системных проявлений.

Перед введением препарата с помощью медицинского электрического отсоса выполнялся тщательный туалет барабанной полости. Препарат вводился в полость среднего уха путем закапывания 200-400 мкл раствора с концентрацией 10 нг/мл с экспозицией 10-15 минут. В последующие дни концентрацию беталейкина увеличивали ежедневно на 10 нг/мл, но не более чем 40 нг/мл, и такое лечение проводили в течение 4-6 дней.

### **Обработка полученных результатов**

Статистическую обработку полученных данных мы проводили методами вариационной статистики с применением параметрических (по Стьюденту) и непараметрических (по Манну-Уитни, по Вилкоксоу) критериев различия и корреляционного анализа по Пирсону и Спирману (Урбах В.Ю., 1964) на персональном компьютере по программе "STADIA".

### **Результаты собственных наблюдений**

Функциональное состояние защитного барьера слизистой оболочки среднего уха при хроническом гнойном среднем отите исследовали путем сопоставления показателей иммунологической реактивности слизистой оболочки среднего уха с иммунологическими показателями слизистых оболочек верхних дыхательных путей, а также с общей реакцией организма больных различными клиническими формами ХГСО.

О системной реакции у больных ХГСО в стадии обострения судили на основании клинического анализа крови и результатов исследования уровней иммуноглобулинов классов IgM, IgG, IgA в сыворотке крови. Полученные

данные позволили предположить, что воспалительный процесс, пространственно ограниченный слизистой оболочкой среднего уха, не оказывает существенного влияния на показатели общего иммунитета.

Следующим этапом исследования было определение содержания иммуноглобулинов в экзокринных секретах уха и верхних дыхательных путей. Результаты представлены в виде таблиц (2,3,4).

Таблица 2

Уровни содержания иммуноглобулинов в смывах со слизистой оболочки среднего уха у больных ХГСО до лечения, мг/л,  $M \pm m$

ПОКАЗАТЕЛИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ		
	МЕЗОТИМПАНИТ	ЭПИТИМПАНИТ	ХГСО, ПОСЛЕ РО
IgM	3,86 ± 0,73	2,79 ± 0,54	3,92 ± 0,67
IgG	12,60 ± 1,98	11,30 ± 1,86	12,30 ± 1,74
IgA	2,43 ± 0,44	2,24 ± 0,59	2,36 ± 0,53
sIgA	91,20 ± 14,37	87,10 ± 13,51	89,70 ± 12,89

Таблица 3

Уровни содержания иммуноглобулинов в смывах со слизистой оболочки носа больных ХГСО до лечения, мг/л,  $M \pm m$

ПОКАЗАТЕЛИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ			
	МЕЗОТИМПАНИТ	ЭПИТИМПАНИТ	ХГСО, ПОСЛЕ РО	НОРМА
IgM	3,44 ± 0,56 <sup>S</sup>	2,82 ± 0,36 <sup>S</sup>	3,02 ± 0,47 <sup>S</sup>	0
IgG	7,40 ± 1,26 <sup>M</sup>	7,33 ± 1,41 <sup>M</sup>	7,36 ± 1,33 <sup>M</sup>	29,4 ± 9,5
IgA	2,29 ± 0,51 <sup>M</sup>	2,20 ± 0,55 <sup>M</sup>	2,27 ± 0,59 <sup>M</sup>	10,0 ± 3,4
sIgA	92,10 ± 12,54 <sup>V</sup>	89,50 ± 14,23 <sup>V</sup>	91,70 ± 12,70 <sup>V</sup>	133,0 ± 26,8

<sup>S</sup> -  $p < 0,001$  тест Стьюдента; <sup>M</sup> -  $p < 0,05$  тест Манна-Уитни; <sup>V</sup> -  $p < 0,01$  тест Вилкоксона сумма рангов

Уровни содержания иммуноглобулинов в слюне больных ХГСО до лечения,  
мг/л,  $M \pm m$

ПОКАЗАТЕЛИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ			
	МЕЗОТИМПАНИТ	ЭПИТИМПАНИТ	ХГСО, ПОСЛЕ РО	НОРМА
IgM	0	0	0	0
IgG	88,90±12,57 <sup>S</sup>	82,90 ± 15,66 <sup>S</sup>	89,40±12,74 <sup>S</sup>	27,70±2,93
IgA	24,5 ± 3,6 <sup>VZ</sup>	22,0 ± 4,5 <sup>VZ</sup>	21,0 ± 3,0*	40,0 ± 6,0
sIgA	320 ± 38 <sup>VZ</sup>	341 ± 46 <sup>VZ</sup>	322 ± 31 <sup>VZ</sup>	248 ± 24

<sup>S</sup> -  $p < 0,01$  тест Стьюдента; \* -  $p < 0,05$  тест Стьюдента; <sup>VZ</sup> -  $p < 0,05$  тест Вилкоксона знаковый

Анализ полученных данных показал, что у всех пациентов, страдающих ХГСО в стадии обострения, до лечения имелось достоверное снижение уровней IgG, IgA и sIgA в носовых смывах по сравнению с практически здоровыми людьми, с одновременным появлением IgM.

В слюне наблюдалась несколько иная картина: достоверное снижение концентраций IgA сопровождалось повышением уровня содержания IgG и sIgA.

Полученные нами данные об уровнях содержания IgM, IgG, IgA, sIgA в ушных смывах, ввиду отсутствия эталонных величин, сравнивали с аналогичными показателями в носовых смывах и слюне.

Сравнительный анализ выявил высокую степень сходства иммуноглобулиновых профилей ушных и носовых смывов (табл. 2, 3). Исключение составил уровень содержания IgG, который в смывах со слизистой оболочки среднего уха превышал таковой в носовых смывах в 1,5-2 раза.

В результате проведенного лечения беталейкином явления обострения ХГСО удалось ликвидировать у 26 пациентов (43,3%). У 11 (18,3%) больных достигнуто клиническое улучшение. Примерно в 40% случаев желаемый эффект получен не был (таблица 5).

Таблица 5

Результаты лечения беталейкином пациентов с различными формами ХГСО

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ	МЕЗОТИМПАНИТ	ЭПИТИМПАНИТ	ПОСЛЕ РО	ВСЕГО
ЛИКВИДАЦИЯ ОБОСТРЕНИЯ	17	2	7	26
КЛИНИЧЕСКОЕ УЛУЧШЕНИЕ	10	1	-	11
ОТСУТСТВИЕ ДИНАМИКИ	11	5	3	19
КЛИНИЧЕСКОЕ УХУДШЕНИЕ	2	2	-	4

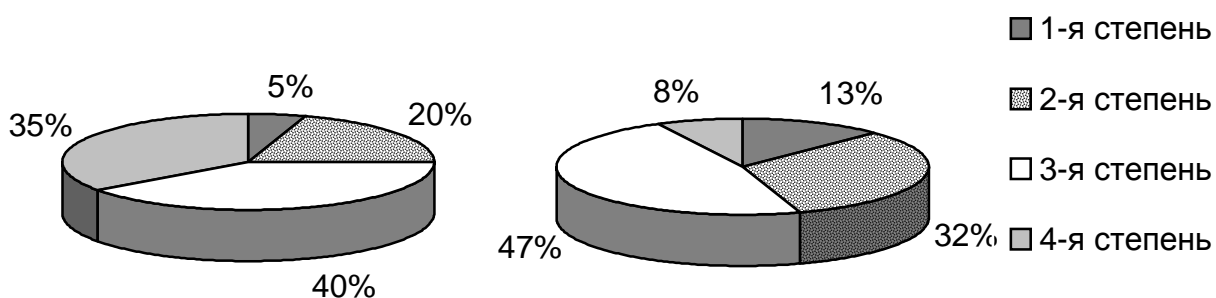
В группах, где применение беталейкина привело либо к ликвидации обострения, либо к уменьшению его проявлений, мы наблюдали 2 варианта динамики воспалительного процесса. Первый вариант характеризовался некоторым первоначальным усилением симптомов гнойного воспаления в период введения препарата (4-5 сеансов) с последующим стабильным снижением признаков обострения и полным его купированием на 15-20 сутки от начала лечения. Этот вариант наблюдался нами наиболее часто. Данный вариант полностью объясняется механизмом действия ИЛ-1 и соответствует естественному протеканию острой воспалительной реакции в результате действия провоспалительного агента. Для второго варианта характерным было уменьшение симптомов гнойного процесса непосредственно на фоне применения беталейкина без пика обострения. Исчезновение всех признаков острого воспаления наблюдалось на 10-15 сутки. Можно предположить, что используемая концентрация позволила получить у больных все необходимые эффекты препарата без выраженных воспалительных проявлений.

Результаты исследования проходимости слуховой трубы у больных ХГСО представлены диаграммой (1).

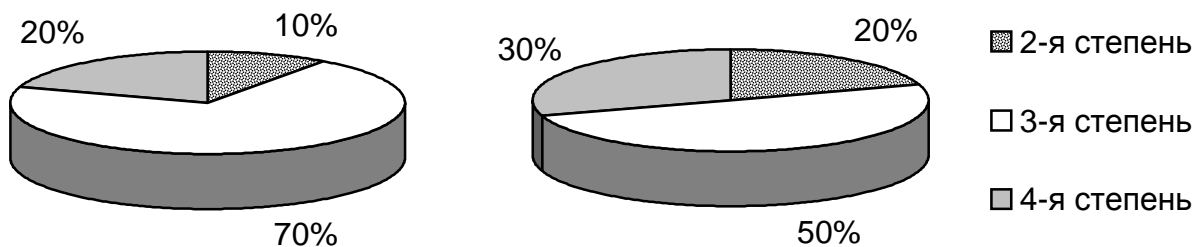
Диаграмма 1

Распределение больных в клинических группах по степени проходимости слуховой трубы на стороне поражения до и после лечения

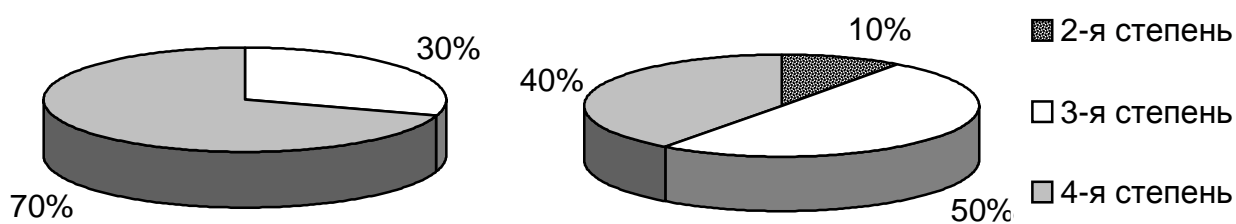
### 1. Мезотимпанит



### 2. Эпитимпанит



### 3. Состояние после РО



В целом улучшение функции слуховой трубы наблюдалось у большинства больных во всех трех группах. Наилучшие результаты достигнуты у больных с обострением мезотимпанита и с рецидивом гноеетечения после РО.

Диаграмма 2 позволяет сравнить изменение слуховой функции у больных всех трех клинических групп после лечения беталейкином.

Диаграмма 2

Средние показатели слуховой функции (в зоне речевых частот)  
у больных ХГСО до и после лечения, дБ

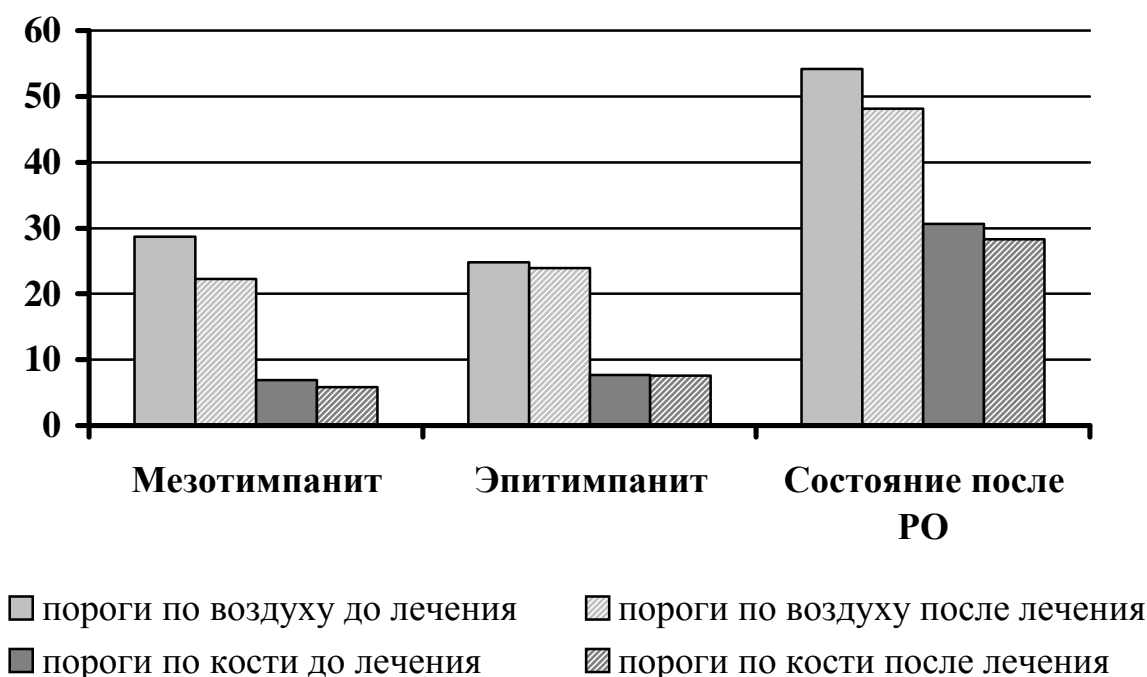


Диаграмма показывает, что у больных во всех 3-х группах средние значения порогов звуковосприятия после лечения снизились. В большей степени это касается порогов воздушного звукопроводения. Снижение порогов костного звукопроводения во всех 3-х группах было незначительным.



Анализ иммунологических показателей, полученных после лечения беталейкином, показал, что концентрации иммуноглобулинов сыворотки крови во всех клинических группах практически не изменились и остались в границах физиологической нормы (таблица 6).

Таблица 6

Уровни содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови больных ХГСО после лечения беталейкином, г/л,  $M \pm m$

ПОКАЗАТЕЛИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ			
	МЕЗОТИМПАНИТ	ЭПИТИМПАНИТ	ХГСО, ПОСЛЕ РО	НОРМА
IgM	1,23 ± 0,11	1,29 ± 0,18	1,26 ± 0,09	1,25 ± 0,08
IgG	14,01 ± 0,13	14,51 ± 0,13	14,62 ± 0,15	14,20 ± 0,52
IgA	2,12 ± 0,20	1,79 ± 0,21	1,82 ± 0,22	2,02 ± 0,31

Изменения со стороны параметров местного иммунитета исследуемых слизистых оболочек носили значительно более выраженный характер, но, вследствие неоднородности полученных клинических эффектов, во всех клинических группах эти изменения оказались статистически недостоверными.

Мы произвели выборку вариантов (из всех групп больных), где наблюдался положительный клинический эффект. Результаты статистической обработки данных в этих выборках представлены в таблицах 7, 8 и 9.

Динамика уровней иммуноглобулинов в ушных смывах больных ХГСО в выборках с положительным клиническим эффектом, мг/л,  $M \pm m$

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	ПОКАЗАТЕЛИ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
МЕЗОТИМПАНИТ	IgM	$3,92 \pm 0,48$	$2,17 \pm 0,32^S$
	IgG	$12,45 \pm 1,33$	$10,30 \pm 1,81^{VZ}$
	IgA	$2,52 \pm 0,30$	$2,01 \pm 0,34^{VZ}$
	sIgA	$87,21 \pm 11,24$	$143,12 \pm 15,22^S$
СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ РО	IgM	$3,98 \pm 0,41$	$2,34 \pm 0,19^S$
	IgG	$12,01 \pm 0,97$	$9,74 \pm 0,94^{VZ}$
	IgA	$2,66 \pm 0,32$	$2,13 \pm 0,26^{VZ}$
	sIgA	$93,15 \pm 8,82$	$139,74 \pm 11,03^S$

<sup>S</sup> -  $p < 0,05$  тест Стьюдента; <sup>VZ</sup> -  $p < 0,05$  тест Вилкоксона знаковый

В таблицах 7, 8, 9 представлены результаты статистической обработки данных концентраций иммуноглобулинов в экзокринных секретах 27 пациентов с обострением мезотимпанита и 7 больных с рецидивом гноетечения после радикальной операции. Отсутствие в таблице результатов статистического анализа аналогичных показателей в группе больных с обострением эптитимпанита объясняется малой выборкой пациентов с положительным клиническим эффектом от проведенной терапии. В состав указанной выборки вошли лишь 3 пациента.

Таблица 8

Динамика уровней иммуноглобулинов в носовых смывах больных ХГСО в выборках с положительным клиническим эффектом, мг/л,  $M \pm m$

ГРУППЫ	ПОКАЗАТЕЛИ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	НОРМА
МЕЗОТИМПАНИТ	IgM	3,38 ± 0,51	1,33 ± 0,21 <sup>S</sup>	0
	IgG	7,42 ± 0,82	6,87 ± 0,57 <sup>VZ</sup>	29,40 ± 9,50
	IgA	2,41 ± 0,37	1,73 ± 0,29 <sup>VZ</sup>	10,00 ± 3,40
	sIgA	93,40 ± 12,31	148,11 ± 6,42*	133,00 ± 26,80
СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ РО	IgM	2,87 ± 0,24	1,12 ± 0,09 <sup>S</sup>	0
	IgG	7,25 ± 0,63	6,34 ± 0,43*	29,40 ± 9,50
	IgA	2,37 ± 0,12	1,43 ± 0,10*	10,00 ± 3,40
	sIgA	94,89 ± 9,04	134,47 ± 12,35*	133,00 ± 26,80

Таблица 9

Динамика уровней иммуноглобулинов в слюне больных ХГСО в выборках с положительным клиническим эффектом, мг/л,  $M \pm m$

ГРУППЫ	ПОКАЗАТЕЛИ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	НОРМА
МЕЗОТИМПАНИТ	IgM	0	0	0
	IgG	90,43 ± 10,32	73,81 ± 8,60 <sup>VZ</sup>	27,70 ± 2,93
	IgA	24,16 ± 2,36	19,21 ± 2,77 <sup>VZ</sup>	40,00 ± 6,00
	sIgA	321 ± 29	358 ± 32 <sup>V</sup>	248 ± 24
СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ РО	IgM	0	0	0
	IgG	92,03 ± 11,74	71,10 ± 6,52 <sup>V</sup>	27,70 ± 2,93
	IgA	20,75 ± 2,02	16,98 ± 1,19*	40,00 ± 6,00
	sIgA	313 ± 24	352 ± 31 <sup>VZ</sup>	248 ± 24

<sup>S</sup> -  $p < 0,01$  тест Стьюдента; \* -  $p < 0,05$  тест Стьюдента; <sup>VZ</sup> -  $p < 0,05$  тест Вилкоксона знаковый; <sup>V</sup> -  $p < 0,01$  тест Вилкоксона сумма рангов

В результате проведенного анализа было выявлено, что достоверное снижение IgM, IgG, IgA во всех экзокринных секретах сопровождалось значительным повышением уровня sIgA. Снижение концентраций IgM и IgG в изучаемых биологических средах позволяет судить об уменьшении остроты локального воспалительного процесса. Применительно к слизистой оболочке среднего уха это означает уменьшение роли сосудистого (системного) компонента в местной реакции. Понижение уровня IgA при одновременном повышении sIgA можно расценить как оптимизацию метаболизма покровного эпителия с усилением его секреторной функции.

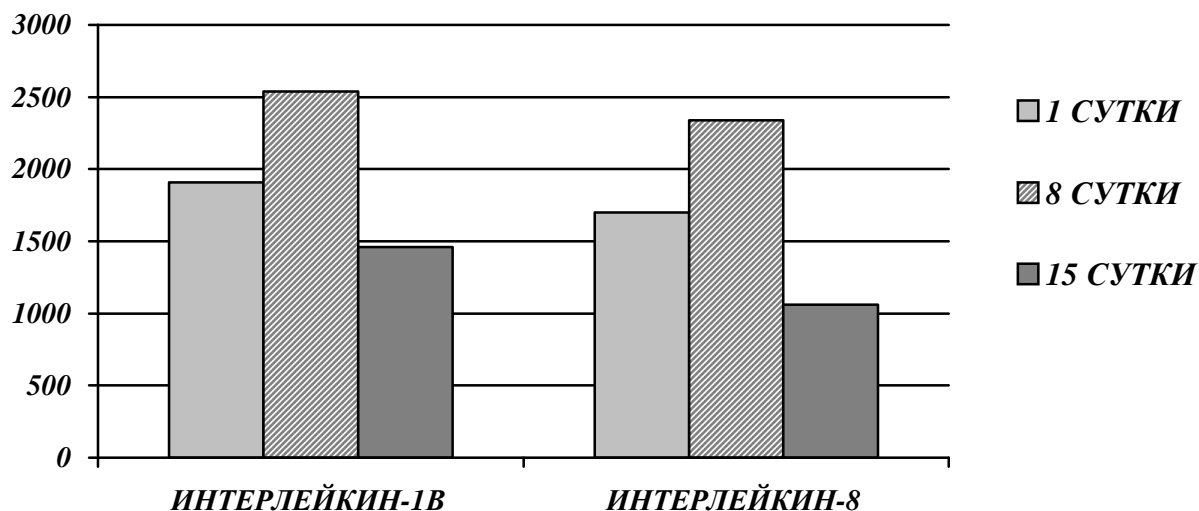
Проведенное нами исследование показало значительную вариабельность уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в ушных смывах у различных пациентов. Абсолютные величины концентраций изучаемых цитокинов одного больного могли различаться с аналогичными показателями другого пациента на два порядка, при этом мы не выявили какой-либо зависимости такой разницы не только от формы ХГСО, но и от стадии воспалительного процесса (обострение, ремиссия).

Использование методов линейной (по Пирсону) и ранговой (по Спирману) корреляции не позволило установить степени влияния исходных уровней цитокинов на результаты лечения.

Анализ полученных данных позволил выявить достоверную зависимость между динамикой уровней содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в очаге воспаления и динамикой клинической картины у пациентов с положительным эффектом от проведенной терапии.

Учитывая значительную вариабельность абсолютных показателей уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в ушных смывах различных пациентов, мы использовали соответствующие тесты статистической обработки. Результаты представлены в виде двух диаграмм (3, 4), отражающих достоверные изменения цитокинов под влиянием местного использования беталейкина.

Средние показатели уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в ушных смывах больных ХГСО в выборке, где наблюдался первый вариант клинического течения, пг/мл



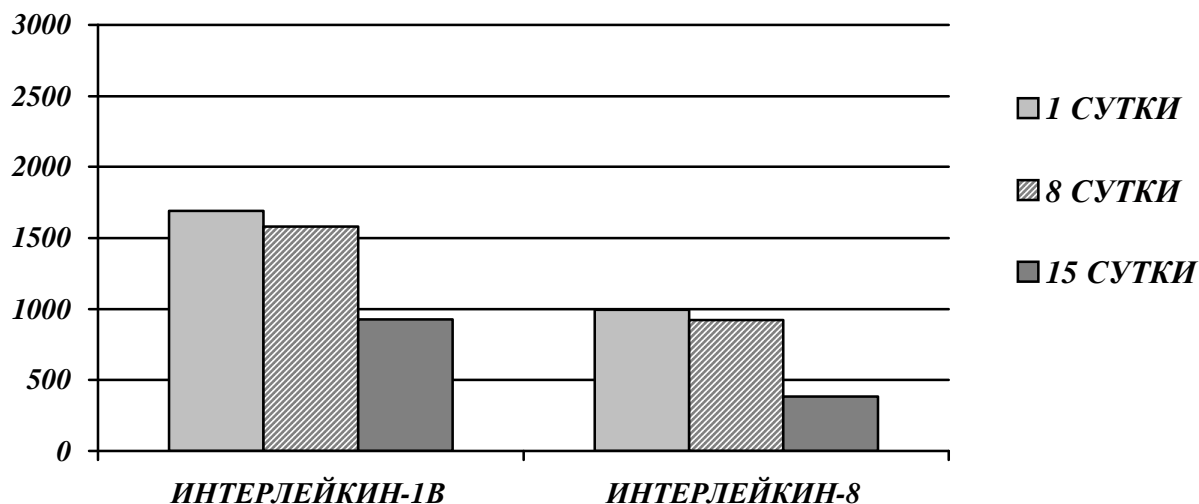
Так, некоторое усиление местной воспалительной реакции в период введения беталейкина у больных ХГСО в выборке, где наблюдался описанный ранее первый вариант клинического течения, сопровождалось достоверным повышением уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в ушных смывах.

Наблюдаемое в дальнейшем клиническое улучшение у пациентов данной группы сопровождалось снижением уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в смывах со слизистой оболочки среднего уха по сравнению с исходными данными.

У больных ХГСО в выборке, где наблюдался описанный ранее второй вариант клинического течения, мы получили другие результаты. Некоторое клиническое улучшение у одних пациентов или отсутствие какой-либо динамики у других в целом по выборке сопровождалось достоверным снижением уровня ИЛ-1 $\beta$ . Достоверных различий в уровнях ИЛ-8 до лечения и на 8-е сутки нами не получено.

Наблюдаемое в дальнейшем клиническое улучшение у пациентов данной группы сопровождалось снижением уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в ушных смывах по сравнению с исходными данными.

Средние показатели уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в ушных смывах больных ХГСО в выборке, где наблюдался второй вариант клинического течения, пг/мл



В выборке пациентов с отсутствием положительного эффекта от применения беталейкина мы использовали те же статистические методы, однако, установить достоверной зависимости между изменением уровней данных цитокинов и клиническим течением ХГСО нам не удалось.

Наблюдение пациентов в сроки до 2-х лет позволяет говорить об уменьшении частоты обострений ХГСО после лечения беталейкином. Наибольший эффект достигнут у пациентов, страдающих хроническим гнойным мезотимпанитом с частотой обострений 1-2 раза в год.

Таким образом, исследование динамики иммунологических показателей до и после лечения беталейкином, а также анализ изменений клинической картины у больных различными формами ХГСО, показывают существование вполне определенной зависимости между состоянием местного иммунитета и динамикой клинического течения этого заболевания.

## Выводы

1. Беталейкин является эффективным препаратом для купирования обострения у пациентов с различными формами ХГСО. Эффективность использования беталейкина при мезотимпаните составила 67,5%, при рецидиве гноетечения после общеполостной радикальной операции уха - 70% и при эптитимпаните - 30%.
2. Показатели общего иммунитета у больных ХГСО вне зависимости от клинической формы и стадии течения (обострение, ремиссия) не претерпевают существенных изменений по сравнению с нормальными показателями.
3. У больных ХГСО в стадии обострения выявляются следующие изменения показателей местного иммунитета: в смывах со слизистых оболочек среднего уха и носа наблюдается снижение IgG, IgA, sIgA и повышение IgM; в слюне - снижение IgA сопровождается повышением IgG и sIgA.
4. На фоне местного применения беталейкина у пациентов с положительным клиническим эффектом происходит уменьшение содержания IgG, IgA, IgM с увеличением концентрации sIgA в исследуемых экзокринных секретах.
5. Концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в смывах со слизистой оболочки уха при ХГСО в стадии обострения имеют высокую степень биологической вариации. На фоне местного применения беталейкина у больных с положительным клиническим эффектом происходит достоверное снижение содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в ушных смывах.

### **Практические рекомендации**

1. Использование беталейкина для лечения ХГСО в стадии обострения показано пациентам с неосложненными формами заболевания (мезотимпанит, состояние после общеполостной радикальной операции уха), резистентными к традиционной терапии, а также при наличии противопоказаний к оперативному лечению.
2. Не целесообразно применение препарата при хроническом гнойном эптитимпаните, а также в случаях, когда хронический воспалительный процесс в среднем ухе сопровождается холестеатомой или грануляциями.

### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Опыт применения препарата “беталейкин” при лечении хронических гнойных средних отитов // Новости оторинолар. и логопатол.- 1999.- №1.- С.37-39. (Соавт. Симбирцев А.С.)
2. Применение беталейкина при лечении больных с различными формами хронического гнойного среднего отита // Научно-практические аспекты современной оториноларингологии и стоматологии: Тез. науч. работ.- Архыз, 1999.- С.163-165. (Соавт. Симбирцев А.С.).
3. Рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$  (беталейкин) в лечении хронического гнойного среднего отита // Новости оторинолар. и логопатол.- 1999.- №3.- С.58-61. (Соавт. Симбирцев А.С.).
4. Влияние рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  (беталейкина) на микробную флору среднего уха у больных хроническим гнойным отитом // Вестн. оторинолар.- 2000.- №3.- С.50-51. (Соавт. Рязанцев С.В.).
5. Local immunotherapy with recombinant interleukin-1 $\beta$  // Allergy.-2000.- Vol.55, Suppl.63.- P.171-172. (Co-auth. Simbirtsev A.S., Ryazantsev S.V.).