

БЕЗРУКОВА

Евгения Валерьевна

ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

3.1.3. Оториноларингология

3.2.7. Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).

Научные консультанты:

Артюшкин Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Симбирцев Андрей Семенович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН. Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России.

Официальные оппоненты:

Почетный президент ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова ФМБА», Заслуженный врач России, профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии СПбГУ, доктор медицинских наук, профессор

Накатис
Яков Александрович

Профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Азнабаева
Лилия Фаритовна

Главный научный сотрудник ФГБУ «Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» доктор медицинских наук, профессор

Калинина
Наталья Михайловна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 202__ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.064.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. (812) 316-28-52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России по адресу: 190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9 и на сайте организации www.lornii.ru

Автореферат размещен на сайте <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Щербакова Яна Леонидовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острые и хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) часто встречаются в общей структуре заболеваемости среди всех возрастных групп и в 40-50% случаев являются причиной нетрудоспособности (Жигарловский Б.А., 2019; Овчинников А.Ю., 2022; Рязанцев С.В. и соавт., 2024; Кривопапов А.А. и соавт., 2024; Pelzman F.N., 2021). Нозологический спектр этих заболеваний представлен острым назофарингитом, острым и хроническим риносинуситом. При этом преобладающей патологией среди всех заболеваний ВДП является острая респираторная вирусная инфекция, проявляющаяся, как правило, острым вирусным назофарингитом (ОНФ) — простой прототипической инфекцией, способной к саморазрешению в течение 7–10 дней. Однако при более длительном течении болезни воспаление в основном приобретает бактериальный характер с тенденцией к распространению в близлежащие ткани: околоносовые пазухи, среднее ухо, а также в нижние отделы дыхательных путей. Характерными особенностями ОНФ являются сезонность и частые рецидивы, приводящие к ремоделированию слизистой оболочки полости носа и функциональной несостоятельности мукозального иммунитета, что создает предпосылки для хронического воспаления (Huang F. et al., 2024).

Дальнейшее течение заболевания и вероятность хронизации процесса зависят от особенностей анатомического строения полости носа, целостности эпителиального покрова, состояния местного иммунитета, а также генетического полиморфизма структур, формирующих иммунный ответ (Пискунов Г.З., 2019; Карпищенко С.А., 2022). Из-за сочетания этих факторов приблизительно у 10% пациентов воспаление в ВДП приобретает затяжной или хронический характер (Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З., 2022; Рязанцев С.В. и соавт., 2023; Свистушкин В.М. и соавт., 2023; Fokkens W.J. et al., 2020).

Часто повторяющиеся острые инфекции, в особенности в детском возрасте, а также хронические воспалительные заболевания ВДП обусловлены, в первую очередь, несостоятельностью иммунитета (Симбирцев А.С., 2018). Кроме того, экологические и поведенческие факторы риска, наличие хронических болезней, неконтролируемый прием антибиотиков усугубляют неспособность иммунной системы адекватно отвечать на инфекционные стимулы. Исходя из этого, в современную терапию заболеваний ВДП необходимо включать иммуномодулирующие препараты. Вместе с тем до настоящего времени не выработано четких показаний для назначения иммуномодулирующих препаратов, отсутствуют стандартные критерии оценки состояния местного иммунитета. Таким образом, разработка эффективных и безопасных средств иммунокоррекции и методов их применения может существенно оптимизировать тактику лечения острых и хронических заболеваний ВДП.

Степень разработанности темы исследования

Вопросам изучения этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний ВДП посвящено достаточное количество работ (Пискунов Г.З., 2019; Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А. и соавт., 2020; Савлевич Е.Л. и соавт., 2022).

Развитие иммунологии, генетики, молекулярной биологии в последние годы позволило по-новому понять патогенетические механизмы воспалительных процессов в верхних дыхательных путях (Рязанцев С.В. и соавт., 2019). Прежде всего, определена роль эпителиального барьера в формировании местного иммунитета слизистой оболочки полости носа. Эпителий ВДП с помощью мукоцилиарного клиренса, секреции различных гуморальных факторов: антимикробных пептидов, иммуноглобулинов, цитокинов — является первым уровнем защиты организма. Показано, что измененный респираторный эпителий способствует развитию иммунных и воспалительных реакций, приводящих, при определенных условиях, к хроническому риносинуситу (Kato A. et al., 2022). Однако, нет

четких критериев оценки эффективности терапии воспалительных заболеваний ВДП на морфологическом уровне.

Установлена роль иммунокомпетентных клеток, а также цитокинов и хемокинов в формировании различных типов иммунного ответа, который может протекать как по T1/T17-, так и по T2-типу. На основании этих исследований сделана попытка определить иммунопатологические особенности различных форм хронического полипозного риносинусита (ХПРС) с целью дифференцированного подхода к лечению этой патологии (Пелишенко Т.Г., Корягин Ф.Н., 2023; Егоров В.И., Савлевич И.Л., 2023; Будковая М.А., Реброва С.А., 2023; Fokkens W.J. et al., 2020). На системном уровне изучена роль провоспалительных цитокинов в патогенезе и лечении хронических гнойных риносинуситов (Азнабаева Л.Ф., 2022).

Несмотря на многолетние исследования, этиология и патогенез воспалительных заболеваний околоносовых пазух остаются не полностью изученными, в частности недостаточно известны особенности мукозального иммунитета, в частности локальная цитокиновая регуляция, способствующие возникновению и обострению патологических процессов, четко не определены биомаркеры, дифференцирующие острый назофарингит, острый гнойный риносинусит (ОГРС) и обострение хронического гнойного риносинусита (ОХГРС), (Лопатин А.С. и соавт., 2022; Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З., 2022).

Воспалительная реакция сопровождается продукцией активных форм кислорода, выполняющих важную защитную функцию, но при избыточной продукции вызывающих состояние «оксидативного стресса», являющегося одним из важнейших предикторов хронизации процесса (Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю. и соавт., 2021). Тем не менее исследований взаимовлияния мукозального иммунитета и окислитель-восстановительных процессов в слизистой оболочке полости носа при заболеваниях ВДП крайне мало, даже в свете их клинической значимости.

Общепринятая тактика консервативного лечения воспалительных заболеваний ВДП основана на использовании при острых процессах антибактериальных препаратов, при хронических – интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС), а также ирригационно-элиминационной терапии. Однако, по мнению большинства специалистов, эффективность стандартной терапии не всегда способствует купированию всех симптомов заболевания (Будковая М.А. и соавт., 2021; Рязанцев С.В. и соавт., 2021; Bachert C.E. et al., 2021). Сформированное в последнее время представление о важной роли иммунитета в патогенезе воспалительных заболеваний ВДП может быть основанием для применения в клинической практике иммуномодулирующих препаратов.

Актуальной научной проблемой является необходимость разработки новых эффективных схем лечения воспалительных заболеваний ВДП и снижения частоты их обострений на основе конкретизации, дополнения и обоснования особенностей местного иммуногенеза, механизма действия и применения иммуномодулирующей терапии, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей путем разработки новых методов иммуномодулирующей терапии, основанных на интегральной оценке функционального состояния мукозального иммунитета.

Задачи исследования

1. Выявить особенности функциональной активности мукозального иммунитета на основе анализа соотношения цитокинов, функциональной активности нейтрофилов, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы, целостности эпителиоцитов слизистой оболочки полости носа у здоровых лиц и пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

2. Проанализировать механизм действия и обосновать дифференцированный подход к назначению иммуотропных препаратов для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

3. Усовершенствовать способы применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном и β -D-глюканов для лечения острого назофарингита и дать оценку клинической эффективности в сравнении со стандартной терапией.

4. Разработать способ применения β -D-глюканов в комплексном лечении острого гнойного риносинусита и оценить клиническую эффективность в сравнении со стандартной терапией.

5. Предложить способ местного применения рекомбинантного интерлейкина-1 β в комплексном лечении затяжной формы острого гнойного риносинусита, обострения хронического гнойного риносинусита и проанализировать результаты лечения в сравнении со стандартной терапией.

6. Разработать новый способ консервативной терапии хронического полипозного риносинусита на основе локального применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и композиции рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном и провести сравнительный анализ результатов лечения между ними и стандартной терапией.

7. Разработать научно обоснованный лечебно-диагностический подход и внедрить в клиническую практику композиции лекарственных средств на основе иммуотропных препаратов для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Научная новизна работы

Получены принципиально новые данные о функциональном состоянии местного иммунитета на основе предложенных показателей: соотношения цитокинов (семейства интерлейкина-1), функциональной активности нейтрофилов, тиолдисульфидной системы слизистой оболочки полости носа, целостности эпителиальных клеток в когортке здоровых лиц, свидетельствующие о целесообразности их использования в качестве контрольных критериев и тестов для оценки тяжести течения заболевания и эффективности проведенного лечения.

Обоснован дифференцированный подход и представлены разработанные принципы назначения препаратов иммуотропной направленности для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП.

Показана роль иммунных механизмов в регенерации слизистой оболочки ВДП при лечении препаратами, активирующими механизмы врожденного иммунитета, и препаратами заместительного действия, реактивирующими течение воспаления.

Обоснован новый способ оценки эффективности лечения больных хроническими заболеваниями носа и придаточных пазух носа на основе определения тиолдисульфидных групп в носовых секретах (патент РФ № 2431834 от 20.10.11).

Расширено представление об иммунопатогенезе хронического полипозного риносинусита, что позволило выделить 3 эндотипа заболевания, различающихся по продукции провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 β , соотношению содержания в назальных секретах IL-1Ra/IL-1 β и характера клеточной инфильтрации ткани полипов.

Доказана клиническая эффективность местного применения рекомбинантного IL-1 β в виде геля в комплексном лечении затяжной формы острого и обострения хронического гнойного риносинусита по сравнению со стандартной терапией.

Разработаны способы применения композиции рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном для лечения острого назофарингита и хронического полипозного риносинусита, осложненного бронхиальной астмой (патент РФ № 2672861 от 20.11.2018 г., патент РФ № 2789513 от 06.02.2023 г.).

Показано, что применение β -D-глюканов грибного происхождения клинически эффективно при острых воспалительных процессах вирусного и бактериального генеза, а также при коинфекциях (сочетание ОГРС и Ковид-19).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представления о роли иммунных механизмов в патогенезе острых и хронических воспалительных заболеваниях ВДП. На основании проведенного исследования разработаны критерии для назначения иммуномодулирующих препаратов при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей; способы повышения эффективности лечения пациентов на основе дифференцированного подхода к назначению иммуномодулирующих средств при остром назофарингите, в составе комплексной терапии острого и хронического гнойного риносинусита. Разработана консервативная иммуномодулирующая терапия хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой. Предложена для практического применения новая система обследования и лечения пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП различного генеза, позволяющая осуществлять дифференцированный подход к назначению иммуномодулирующей терапии.

Оптимизация диагностики и лечения распространенных и социально-значимых заболеваний: острого назофарингита, острого и хронического гнойного риносинусита, полипозного риносинусита, оказывающих негативное влияние на трудоспособность и качество жизни российских граждан, имеет практическую значимость для здравоохранения Российской Федерации, заключающейся в возможности использования разработанных малоинвазивных способов диагностики и лечения в условиях амбулаторной и стационарной помощи.

Предложена и внедрена в клиническую практику клиник усовершенствованная схема диагностики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП иммуномодулирующими средствами (акты внедрения в отделение оториноларингологии больницы им. Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, консультативно-диагностическое отделение клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, медико-профилактический центр ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», СПб ГБУЗ «Больница № 26», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры оториноларингологии и кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. При реализации программ дополнительного профессионального образования и к практическому применению в деятельности врачей иммунологических, патологоанатомических и оториноларингологических направлений внедрено учебное пособие «Клинико-морфологическая диагностика и оценка эффективности иммунокорректирующего лечения хронического полипозного риносинусита» и учебно-методическое пособие «Применение иммуномодулирующих средств для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей».

Методология и методы исследования

В работе использована методология научного познания, реализованная в системном подходе с применением классических, многократно апробированных методов научных исследований в оториноларингологии и иммунологии. Работа выполнена в дизайне интервенционного когортного сравнительного исследования лечебных эффектов иммуномодулирующих препаратов с проспективным компонентом. В ходе исследования применяли общие клинические и лабораторные (иммунологические, биохимические и биоморфологические) методы.

Исследование выполнено в отделении оториноларингологии больницы им. Петра Великого ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет имени

И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Комплекс иммунологических исследований проведен в лаборатории биохимии белка ФГУП «Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России.

Положения, выносимые на защиту

1. Интегральная система оценки функционального состояния мукозального иммунитета слизистой оболочки полости носа, включающая исследования цитокинов семейства интерлейкина-1 - противовоспалительного IL-1Ra и провоспалительного IL-1 β , антимикробной активности нейтрофилов, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы, цитологической картины, позволяет дифференцировано подойти к назначению иммуностропной терапии и может использоваться в клинической практике в качестве надежных тестов, характеризующих эндотипы заболеваний, тяжесть течения и эффективность проводимой терапии.

2. Использование рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном и β -D-глюканов для лечения острого назофарингита и острого гнойного риносинусита способствует оптимизации активности врожденного иммунитета, что позволяет сократить на несколько дней сроки заболевания и восстановить показатели мукозального иммунитета.

3. Применение рекомбинантного IL-1 β в качестве местной иммунозамещающей терапии для лечения затяжных форм острого гнойного риносинусита и обострения хронического гнойного риносинусита способствует активации репарационных процессов слизистой оболочки носа, стимуляции и завершению локального воспалительного процесса.

4. Способ консервативного лечения хронического полипозного риносинусита, сочетанного с бронхиальной астмой, основанный на введении в полипозную ткань рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидным препаратом γ -D-глутамил-L-триптофаном приводит к улучшению клинико-функциональных характеристик и снижению иммуновоспалительной активности заболевания.

5. Лечебно-диагностический подход на основе аналитической оценки показателей мукозального иммунитета, клинического статуса и применения композиций иммуностропных средств позволяет многократно повысить эффективность лечения пациентов с острыми и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований, выполненных с применением адекватных современных клинических, инструментальных, лабораторных иммунологических методов. Статистические методы обработки полученных данных выполнены при помощи стандартных статистических программ: Excel, SPSS, Statistica. Общий объем базы данных, включенной в статистический анализ, составил 13 505 показателей.

Материалы диссертации апробированы на пленарных заседаниях Санкт-Петербургского ЛОР-общества (2011, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2022), Санкт-Петербургских международных форумах оториноларингологов России (2012–2025), III Республиканском съезде патологоанатомов с международным участием (Витебск, 2016), XIII Конгрессе Российского общества ринологов (Сочи, 2019), III Всероссийском конгрессе Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (Нижний Новгород, 2019), научно-практической конференции Елизаветинской больницы (Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2020), международных конференциях «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (2011, 2013), объединенном иммунологическом форуме — 2024 (Пушкинские горы, 29.06.2024 — 05.07.2024).

Личный вклад автора

Лично автором выполнены все этапы диссертационной работы: выбор концепции, определение цели и задач, программы и дизайна исследования, сбор первичного материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Автор лично проводил консервативное и хирургическое лечение и наблюдение всех пациентов, включенных в исследование. Доля участия автора в клинической части исследования составляет более 90%, в обобщении и анализе материала — 100%.

Публикации материалов исследования. По материалам диссертации опубликовано 33 научные статьи, в том числе 29 — в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, из них 20 статей, отнесенных к категориям К-1 или К-2. Получено 3 патента РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 326 страницах машинописного текста, содержит введение, 8 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 80 рисунками. Библиографический указатель включает 492 источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В проспективное наблюдение включено 549 пациентов обоего пола (мужчин — 270 человек, женщин — 279 человек) в возрасте 18–60 лет, средний возраст (М (СО)) — 45 (9) лет, из них 488 человек с различными формами острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП и 61 человек в возрасте (М (СО)) — 46(10) — контрольная группа практически здоровых лиц, у которых отсутствовала острая и хроническая патология ЛОР-органов.

Исследование состояло из 3-х этапов (рисунок 1). Первый этап включал многоцентровое, контролируемое, открытое, проспективное сравнительное клиническое исследование, направленное на определение неспецифических факторов местного иммунитета, соотношения цитокинов, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы практически здоровых людей и пациентов с различными формами острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП.

На основании результатов первого этапа выполнено фено- и эндотипирование различных форм воспалительных заболеваний ВДП и определены показания к назначению иммуномодулирующей терапии.

Второй этап исследования — многоцентровое, контролируемое, открытое, проспективное сравнительное клиническое исследование с параллельными 5-ю группами пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении и получавших различные схемы иммуномодулирующей терапии.

Третий этап включал разработку композиций иммуномодулирующих средств, их апробацию и внедрение в лечебно-профилактические учреждения города.

Из общего числа пациентов (488 человек), включенных в исследование, были сформированы 5 групп наблюдения: пациенты с ОНФ с продолжительностью не более 2 дней от начала заболевания — 113 чел.; с ОГРС с длительностью от 14 до 30 дней от начала заболевания — 65 чел.; затяжной формой острого гнойного риносинусита (ЗФОГРС) с продолжительностью от 30 до 90 дней — 62 чел.; ОХГРС с длительностью заболевания более года — 62 чел.; ХПРС — 186 чел. В группе пациентов с ХПРС были выделены 3 подгруппы: ХПРС, простая форма — 62 чел.; с хроническим полипозно-гнойный риносинуситом (ХПГРС) — 31 чел.; ХПРС+БА с длительностью заболевания более одного года — 93 чел.



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Всем обследуемым, включая группу практически здоровых лиц, выполнено клиническое обследование, включающее рутинный осмотр ЛОР-органов, вирусологическое и бактериологическое исследования отделяемого из носа и околоносовых пазух, определение в носовых секретах концентрации цитокинов IL-1 β и IL-1Ra методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем производства ООО «Цитокин» (Россия) по стандартным методикам и согласно прилагаемой к набору инструкции (Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С., 2003), соотношения SH- и –SS-групп с расчетом тиолдисульфидного коэффициента (ТДК) методом амперометрического титрования нитратом серебра (Соколовский В.В., 2008; Белозерова Л.А, Безрукова Е.В., Симбирцев А.С., 2011) . Образцы назального секрета получали с помощью специальных тампонов из поролона размером 15×70 мм. Вводили тампоны в общий носовой ход, оставляли на 10 минут. Затем тампоны помещали в пластиковую пробирку, содержащую 0,5 мл стерильного стабилизирующего физиологического раствора с фосфатным буфером и доставляли в лабораторию при температуре от +2°C до +8°C. В лаборатории тампоны переносили в пробирки, содержащие стандартное количество промывочного буфера, затем центрифугировали при 3000 оборотах в минуту при температуре +4°C в течение 10 минут. Разведение образца в промывочном буфере учитывали при последующих расчетах концентраций цитокинов. Полученные пробы хранили до проведения анализа при температуре -70°C.

Цитологическое исследование мазков со слизистой оболочки носа проводили по стандартной методике с использованием окраски по Романовскому–Гимзе и методу Е.Б. Пигареского. Определяли клеточный состав мазков, средний показатель деструкции (СПД) и индекс цитолиза эпителиальных клеток (ИЦК), функциональную активность нейтрофилов оценивали с помощью среднего цитохимического коэффициента (СЦК). Степень деструкции эпителиальных клеток оценивали согласно классификации Л.А. Матвеевой (1993). В исследовании использовали два параметра, характеризующие структурные нарушения реснитчатых клеток — средний показатель деструкции и индекс цитолиза клеток, значения которых определяли по формулам:

$$\text{СПД} = (0n_0 + 1n_1 + 2n_2 + 3n_3 + 4n_4)/100, \quad (1)$$

$$\text{ИЦК} = n_4/(n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4), \quad (2)$$

где 0, 1, 2, 3, 4 — класс деструкции клеток;

0 — нормальная структура всех компонентов клетки;

1 — частичное ($\leq 50,0\%$) повреждение цитоплазмы;

2 — значительное ($> 50,0\%$) повреждение цитоплазмы при частичном повреждении ядра;

3 — полное разрушение цитоплазмы, при деструкции ядра более 50,0%;

4 — полное разрушение клетки — распад цитоплазмы и ядра;

n — количество клеток соответствующего класса.

Для определения биоцидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа оценивали по содержанию катионных белков в гранулоцитах с помощью полуколичественного способа по формуле:

$$\text{СЦК} = (3a + 2b + 1v + 0g)/n, \quad (3)$$

где СЦК — средний цитохимический показатель катионных белков;

a — гранулы занимают всю цитоплазму клетки;

b — гранулы занимают 3/4 части цитоплазмы;

v — единичные гранулы;

g — отсутствие гранул;

n — количество подсчитанных клеток в препарате.

Также выполнялись рентгенологические исследования околоносовых пазух пациентам с различными формами риносинуситов. Выраженность клинической симптоматики (недомогание, выделения из носа, затруднение носового дыхания) оценивалась по визуально-аналоговым шкалам (ВАШ) от 0 до 100 мм. Особенность

эндоскопической картины (отечность слизистой оболочки, объем полипозной ткани, количество выделений) анализировали на основе балльной оценки (от 0 до 3 баллов с каждой стороны полости носа).

Внутри каждой группы наблюдения пациенты были рандомизированы на 2 или 3 подгруппы с сопоставимыми возрастными-половыми показателями с учетом назначенной лекарственной терапии.

Пациенты с острым назофарингитом были рандомизированы на три группы.

Группа сравнения включала 37 человек, которые получали стандартную терапию: 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида интраназально по 2 капли 2 раза в день, орошение полости носа и задней стенки глотки 0,1% раствором бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрат («Мирамистин») 3 раза в день, полоскание горла раствором пиррофура («Фурацилин») 3 раза в день. Курс лечения — 7 дней.

Группа наблюдения 1 — 38 человек, получали интраназально композицию средств № 2: сочетание интерферона $\alpha 2b$ по 1,0 мл (1,0 мл препарата содержал 10 000 МЕ, суточная доза составляла 30 000 МЕ, соответственно) с γ -D-глутамил-L-триптофаном 0,1 мг («Бестим») в каждый носовой ход, 3 раза в сутки в течение 7 дней. При выраженном нарушении носового дыхания — применение 0,05% раствора Оксиметазолина гидрохлорида интраназально 2 раза в сутки. Курс лечения — 7 дней.

Группа наблюдения 2 — 38 человек, прием β -D-глюкозидов грибного происхождения («Глюкаферон») по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 7 дней. При выраженном нарушении носового дыхания — применение 0,05% раствора Оксиметазолина гидрохлорида интраназально 2 раза в сутки. Курс лечения — 7 дней.

Пациенты с острым гнойным риносинуситом рандомизированы на две группы.

Группа сравнения включала 33 человека, которые получали стандартную терапию — цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения — 10 дней.

Группа наблюдения — 32 человека, получали грибные β -D-глюкозиды («Глюкаферон») по 1 капсуле 2 раза в день в сочетании со стандартной терапией: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения — 10 дней.

Пациенты с затяжной формой острого гнойного риносинусита рандомизированы на две группы.

Группа сравнения — 31 пациент, получали стандартную терапию: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения — 10 дней.

Группа наблюдения — 31 пациент, которым в верхнечелюстные пазухи во время пункции вводили рекомбинантный 0,5 мкг IL-1 β («Колетекс-Бета») в виде геля (10 г) : через день, всего 5 введений, в дополнение к стандартной терапии: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения — 10 дней.

Пациенты с обострением хронического гнойного риносинусита рандомизированы на две группы.

Группа сравнения — 31 пациент, получали стандартную терапию: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения — 10 дней.

Группа наблюдения — 31 пациент, которым в верхнечелюстные пазухи во время пункции вводили рекомбинантный 0,5 мкг IL-1 β («Колетекс-Бета») в виде геля (10 г): через

день, всего 5 введений, в дополнении к стандартной терапии: цефтриаксон 1,0 г/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения — 10 дней.

В ходе данного этапа проводился сбор анамнеза, клиническое наблюдение, лабораторные исследования пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП, оценивалась динамика клинического состояния пациентов в группах наблюдения, получавших сочетание стандартной и иммуномодулирующей терапии, и в группах сравнения, получавших стандартную терапию. Осмотр пациентов осуществлялся ежедневно в течение 7 или 10 дней. Рентгенограмма околоносовых пазух выполнялась до лечения. Изменения в риноскопической картине (отечность, количество отделяемого) описывали на 3-, 5-, 7- и 10-е сутки (проводился подсчет баллов). Забор мазков из носа для бактериологического или вирусологического исследований выполнялся однократно до начала лечения, забор мазков из носа для цитологического исследования — через день (на 3-, 5-, 7- и 10-е сутки). Исследование в носовых секретах интерлейкинов выполняли до лечения и после проведенной терапии (7-е сутки в случае ОНФ, 10-е сутки — ОГРС, ЗФОГРС, ОХГРС). Пункции верхнечелюстных пазух в случае ОГРС, ЗФОГРС, ОХГРС выполняли до лечения, на 3-, 5-, 7- и 10-е сутки. Пациенты отмечали интенсивность своих жалоб по ВАШ на 3-, 5-, 7- и 10-е сутки.

Дизайн исследования в группе пациентов с ХПРС имел свои особенности. У всех пациентов на первом этапе проводился сбор анамнеза, клиническое наблюдение и лабораторные исследования. На данном этапе исследования также было выполнено эндотипирование пациентов, которое позволило выявить особенности цитокиновой регуляции, тиолдисульфидного равновесия, цитоморфологических изменений и разделить пациентов на три группы: ХПРС, ХПГРС и ХПРС+БА. Для иммуномодулирующего лечения была отобрана только одна группа пациентов с ХПРС в сочетании с БА.

Пациенты с ХПРС+БА были рандомизированы на три группы.

Группа сравнения — 31 пациенту проводилась стандартная терапия ИНГКС (мометазон) по 200 мкг/сут в течение года.

Группа наблюдения 1 — 31 пациент получал инъекции в полипозную ткань рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 1 000 000 МЕ, 5 инъекций в ткань полипа через день. стандартная терапия ИНГКС (мометазон) — по 200 мкг/сут в течение года.

Группа наблюдения 2 — 31 пациент получал инъекции в полипозную ткань композицию №1, состоящую из рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 1 000 000 МЕ и γ -D-глутамил-L-триптофана («Бестим») 0,1 мг 5 инъекций в ткань полипа через день. Стандартная терапия ИНГКС (мометазон) — по 200 мкг/сут в течение года.

Оценка риноскопии при ХПРС осуществлялась до лечения и через 1, 6 и 12 месяцев. Изменения в клинической симптоматике фиксировали через 1, 6 и 12 месяцев. Забор мазков из носа для бактериологического исследования выполнялся однократно до начала лечения. Забор мазков из носа для цитологического исследования проводился через 1, 6 и 12 месяцев. Определение интерлейкинов в носовых секретах выполняли до лечения и после проведенной терапии на 10-е сутки.

Выбор средств стандартной терапии обоснован клиническими рекомендациями РФ (2024):

1. Цефтриаксон — полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия.

2. Оксиметазолина гидрохлорид 0,05% раствор — адреномиметическое средство для местного применения. Оказывает сосудосуживающее действие. При интраназальном применении уменьшается отечность слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей.

3. Бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрат («Мирамистин») оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий,

определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам.

4. Питрофура́л («Фурацилин») — противомикробное средство. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (в том числе *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*).

5. Мометазон — синтетический глюкокортикостероид для местного применения. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие.

Характеристика исследованных иммуноотропных средств:

1. Рекомбинантный интерферон α -2b, относится к интерферонам I типа, оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Иммунорегуляторный механизм интерферонов этого типа связывают: с индуцированием экспрессии молекул МНС I класса, с модуляцией продукции антител, с повышением клеточной цитотоксичности Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток), с ингибированием пролиферативной активности лимфоцитов, с изменением количественного и качественного состава секретируемых цитокинов, что свидетельствует об их влиянии на адекватное формирование реакций врожденного и адаптивного иммунитета.

2. Натуральное иммуноотропное средство «Глюкаферон», СГР RU.77.99.11.0003.R.001628.06.20 от 22.06.2020, изготовитель — ООО «НПФ «БИОС», Санкт-Петербург, Россия. Содержит следующие компоненты (мг/капс.): янтарную кислоту 100,0; рутин 40,0; экстракт гриба вешенки 25,0; экстракт гриба рейши 25,0; бромелаин 8,0; стеарат кальция 5,0. Основной действующий иммуномодулирующий ингредиент этого средства — экстракты базидиальных пищевых грибов, содержащие β -D-глюканы. Эти биополимеры являются молекулярными структурами грибов, относящиеся к так называемым pathogen-associated molecular patterns (PAMP — патоген-ассоциируемые молекулярные образы). Пероральное введение β -D-глюканов обеспечивает их взаимодействие со специфическими рецепторами врожденного иммунитета, локализованными на миелоидных клетках-эффекторах: Dectin-1, лактозилцерамид, TLR-2, -4, -6, рецепторы-мусорщики (CD36, CD5). Обладает плеiotропным действием.

3. Гидрогелевая салфетка (гидрогель) «Колетекс-Бета» — содержит рекомбинантный IL-1 β («Беталейкин») — 50 нг, изготовитель — ООО «Колетекс», Москва, Россия. Представляет собой изделие медицинского назначения (ТУ 9393-018-58223785-2011) для нанесения на кожу и слизистые оболочки в виде однородной вязкой массы бежево-коричневого цвета с различными оттенками. Вспомогательные вещества «Колетекс-Бета» — альгинат натрия и диметилсульфоксид. Рекомбинантный цитокин IL-1 β является иммуностимулирующим препаратом широкого спектра действия. Иммуностимулирующее действие IL-1 β связывают с повышением функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, индукции дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток, усилением пролиферации лимфоцитов, активации продукции цитокинов и увеличением антителообразования.

4. γ -D-глутамил-L-триптофан натрия («Бестим») — дипептид, обладающий иммуностимулирующим действием. Стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет. Повышает антибактериальную и противовирусную резистентность. Фармакологическое действие определяется усилением дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, стимуляцией продукции интерлейкина-2, увеличением экспрессии рецепторов интерлейкина-2 и маркеров дифференцировки Т-клеток, восстановлением иммунорегуляторного индекса.

Критериями включения для всех групп наблюдения и сравнения были: возраст старше 18 и младше 60 лет; ОНФ с продолжительностью не более 2 дней от начала заболевания; ОГРС с длительностью от 14 до 30 дней от начала заболевания; ЗФОГРС с продолжительностью от 30 до 90 дней; ОХГРС и ХПРС с длительностью заболевания более

года; наличие письменного информированного согласия после предоставления врачом всей необходимой информации о целях исследования.

Критериями исключения для всех групп наблюдения и сравнения были: возраст младше 18 и старше 60 лет; алкогольная и наркотическая зависимость; беременность, лактация; сопутствующая патология, значительно влияющая на продолжительность жизни; участие в других клинических исследованиях.

Третий этап исследования включал обоснование и разработку композиции иммуностропных лекарственных средств для профилактики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП. Дифференцированная методология выбора и применения иммуностропных средств различного происхождения учитывала форму воспалительной реакции и потенциальную направленность ее изменений на фоне лечения, связанную с перераспределением концентраций функциональной пары интерлейкнов IL-1 β и IL-1Ra. При ХПРС на основании эндотипирования формы заболевания выполнен поиск средств с выраженным противовоспалительным и антипролиферативным действием.

Все клинические исследования проведены в соответствии с международными и этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», и требованиями, изложенными в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям и одобренными локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Все пациенты обследовались анонимно, что обеспечивалось присвоением им числовых кодов. Пациенты предоставили письменное информированное согласие на сбор и обработку персональной клинической информации.

Статистический анализ анамнестических данных, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования выполнялся с использованием пакета программ Statistica (версия 10, лицензия BXXR310F964808FA-V) и пакета анализа данных программы Excel.

На первом этапе исследования проведена оценка функционального состояния мукозального иммунитета слизистой оболочки носа здоровых людей, где определены референтные значения изучаемых показателей: соотношение цитокинов IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах, целостность эпителиоцитов на основе значений индексов деструкции СПД и ИЦК, функциональной бактерицидной активности нейтрофилов на основе значений СЦК нейтрофилов, антиоксидантной системы, характеризуемой показателем ТДК носовых секретов.

Установлено, что в носовых секретах практически здоровых лиц в небольших количествах присутствует IL-1 β , его концентрация находится на уровне $20,34 \pm 6,29$ пг/мл. Присутствие провоспалительного цитокина в носовых секретах связано с тем, что ВДП не являются стерильной средой, так как постоянно контактируют с различными микроорганизмами, индуцирующими продукцию факторов неспецифической защиты мукозального иммунитета, в том числе и провоспалительного цитокина IL-1 β . Поэтому конститутивно в слизистой оболочке носа постоянно происходит синтез антагониста рецептора IL-1 β — IL-1Ra, уровень которого в 90 раз превышает уровень IL-1 β и составляет по нашим данным $1781,71 \pm 480,39$ пг/мл, что, вероятно, позволяет удерживать продукцию провоспалительного цитокина на низком уровне. В связи с этим для оценки функционального состояния слизистых оболочек ВДП имеет значение также и величина соотношения концентраций указанных цитокинов в виде IL-1Ra/IL-1 β , которая составила $89,99 \pm 15,84$, что соответствует результатам других исследователей (Симбирцев А.С., 2011).

Оценка бактерицидного потенциала нейтрофилов показала, что у здоровых людей СЦК составил $2,22 \pm 0,50$. Снижение значений СЦК может указывать на активацию нейтрофилов и усиление процессов дегрануляции, то есть выброса лизосомально-

катионных белков из клеток при контакте с патогенами и формирование нетоза, а также может быть результатом истощения функциональной активности клеток.

Показано, что у практически здоровых людей значение ТДК, равное соотношению SH-/SS- носовых секретов, составило $3,47 \pm 0,26$. Тиолдисульфидная система является одной из универсальных внутриклеточных редокс-пар, принимающих участие не только в антиоксидантной защите, но и во многих жизненно важных функциях клетки: пролиферации, дифференцировке, сигналинге, апоптозе и т. д. Поэтому даже незначительные сдвиги в тиолдисульфидном равновесии могут иметь серьезные последствия для жизнедеятельности клеток.

В риноцитограммах практически здоровых людей в поле зрения определялось небольшое количество эпителиальных клеток цилиндрического эпителия (7 (5; 9)) с целой цитоплазмой, ядром и ресничками и незначительное количество нейтрофилов (4 (3; 5)). Показатели деструкции эпителиоцитов (СПД, ИЦК) составили $0,92 \pm 0,23$ и $0,29 \pm 0,11$ соответственно. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей (Нестерова К.И., 2018).

Проанализированы результаты оценки функциональной активности мукозального иммунитета при ОНФ, ОГРС, ЗФОГРС и ОХГРС, обоснован дифференцированный подход к назначению иммуномодулирующей терапии.

У пациентов с ОНФ (n=124) при проведении вирусологического исследования носовых секретов в 61% случаев был выявлен *Human rhinovirus A*, в 10% — *Human bocavirus*, *Human respiratory syncytial virus*, *Coronaviridae HCoV-NL63*. Также были зарегистрированы в 5% *Influenza viruses A* и в 4% *Influenza viruses B*, но в исследование данные случаи (n=11) включены не были.

У пациентов с различными формами гнойного риносинусита микробиологический состав пунктатов из верхнечелюстной пазухи был аналогичным (таблица 1) и не противоречил исследованиям, проведенным в других исследовательских центрах России (Пестова Р.М., 2017; Савлевич Е.Л., 2022). Таким образом, при ОНФ была выявлена вирусная этиология, при ОГРС преобладали *St. Epidermidis* и *St. Pneumonia*, при затяжных и хронических формах увеличилась доля *S. Aureus*.

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования пунктата верхнечелюстных пазух при различных формах риносинусита

Виды микроорганизмов	ОГРС, %	ЗФОГРС, %	ОХГРС, %
<i>S. aureus</i>	6,00	19,65	27,92
<i>S. haemolyticus</i>	10,40	10,25	10,81
<i>St. pyogenes</i>	6,00	16,23	7,20
<i>St. epidermidis</i>	34,70	17,09	22,50
<i>St. pneumoniae</i>	25,21	23,93	6,30
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,34	2,56	9,60
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,00	8,55	11,71
<i>St. faecalis</i>	6,95	1,74	4,50

Установлено, что на 2-е сутки заболевания в носовых секретах пациентов с ОНФ происходит значимое, по сравнению с практически здоровыми лицами, увеличение концентрации IL-1 β больше чем на 100% и увеличение IL-1Ra, но всего на 9% (таблица 2). Вероятно, высокие конституциональные концентрации IL-1Ra достаточны для нейтрализации цитокина IL-1 β на фоне небольшой продолжительности острого воспалительного процесса, что не требует значительного изменения его уровня. Величина соотношения концентраций цитокинов (IL-1Ra/IL-1 β) в носовом секрете пациентов с ОНФ в 2 раза меньше по сравнению с практически здоровыми людьми, что характеризует начальную стадию воспалительного процесса.

При ОГРС в носовых секретах пациентов концентрации IL-1 β были увеличены в 20 раз, а концентрации IL-1Ra снижены примерно в 2 раза по сравнению с практически здоровыми людьми. При затяжных формах ОГРС в носовых секретах больных, наоборот, увеличивается концентрация противовоспалительного цитокина IL-1Ra в 2 раза по сравнению с практически здоровыми лицами. При этом увеличивается и содержание провоспалительного цитокина IL-1 β в 6 раз по сравнению с группой практически здоровых ($p < 0,001$), но в то же время, увеличение меньше, чем при ОГРС (см. таблицу 2). Такие сдвиги концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, вероятно, способствуют затяжному характеру воспалительной реакции при остром риносинусите вследствие замедления динамики воспаления и невозможности быстро достичь его завершения. При ОХГРС обращает на себя внимание, наоборот, снижение IL-1 β , при этом концентрации противовоспалительного цитокина IL-1Ra увеличены в 2 раза по сравнению с практически здоровыми лицами. Концентрации IL-1 β значительно ниже в сравнении с ОНФ, ОГРС, ЗФОГРС (см. таблицу 2). Это может свидетельствовать о недостаточности или истощении секреции провоспалительного цитокина IL-1 β .

Таблица 2. Средние значения концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL-1Ra/IL-1 β в группах практически здоровых лиц и пациентов с острым назофарингитом и разными формами гнойных риносинуситов до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Здоровые, n=61 (3)	ОНФ, n=113 (1)	ОГРС, n=65 (2)	ЗФОГРС, n=62 (3)	ОХГРС, n=62 (4)	p(ДА)
IL-1 β , пг/мл	20,34 $\pm$ 6,29 [1, 2, 3]	47,97 $\pm$ 7,42 [3, 2, 3, 4]	485,04 $\pm$ 58,49 [3, 1, 3, 4]	119,39 $\pm$ 15,49 [3, 1, 2, 4]	13,19 $\pm$ 6,76 [1, 2, 3]	<0,001
IL-1Ra, пг/мл	1781,71 $\pm$ 480,39 [1, 2, 3, 4]	1940,80 $\pm$ 336,64 [3, 2, 3, 4]	905,40 $\pm$ 76,28 [3, 1, 3, 4]	3270,19 $\pm$ 178,27 [3, 1, 2]	3233,39 $\pm$ 193,81 [3, 1, 2]	<0,001
IL-1Ra/ IL-1 β	89,99 $\pm$ 15,84 [1, 2, 3, 4]	41,74 $\pm$ 10,99 [3, 2, 4]	1,89 $\pm$ 0,25 [3, 1, 4]	26,70 $\pm$ 3,13 [3, 4]	316,94 $\pm$ 170,83 [3, 1, 2, 3]	<0,001
Примечание. р(ДА) — значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,01$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений).						

Методологической основой обоснования применения иммуотропных средств явилось доказательство, с высокой степенью статистической значимости, наличия взаимосвязи между формами воспалительных заболеваний ВДП и концентрацией цитокинов IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах. На основе алгоритма «дерево классификации» вычислены 4 пороговых значения (рисунок 2). Показано, что область, ограниченная значениями $81,74 \geq \text{IL-1}\beta > 32,51$ пг/мл, с точностью 97,3% классифицирует группу ОНФ, область значений $\text{IL-1}\beta > 235,32$ пг/мл соответствует группе пациентов с ОГРС, а область, заключенная между порогами $235,32 \geq \text{IL-1}\beta > 81,74$ пг/мл, с точностью 100% соответствует диагнозу ЗФОГРС. Также со 100% точностью дифференцирована группа ОХГРС по двум порогам: $\text{IL-1}\beta \leq 32,51$ пг/мл и $\text{IL-Ra} > 2762,2$ пг/мл.

Анализ антимикробного потенциала нейтрофильных гранулоцитов при ОНФ и ОГРС показал активацию функциональной активности клеток, о чем свидетельствует увеличение количества нейтрофилов, целиком заполненных гранулами катионных белков, в некоторых нейтрофилах наблюдались процессы дегрануляции и нетоза (рисунок 3, а). При этом значения среднего цитохимического коэффициента были значимо ниже, чем у практически здоровых лиц, и составили $1,91 \pm 0,11$ за счет уменьшения количества гранул катионных белков в цитоплазме нейтрофилов (таблица 3).

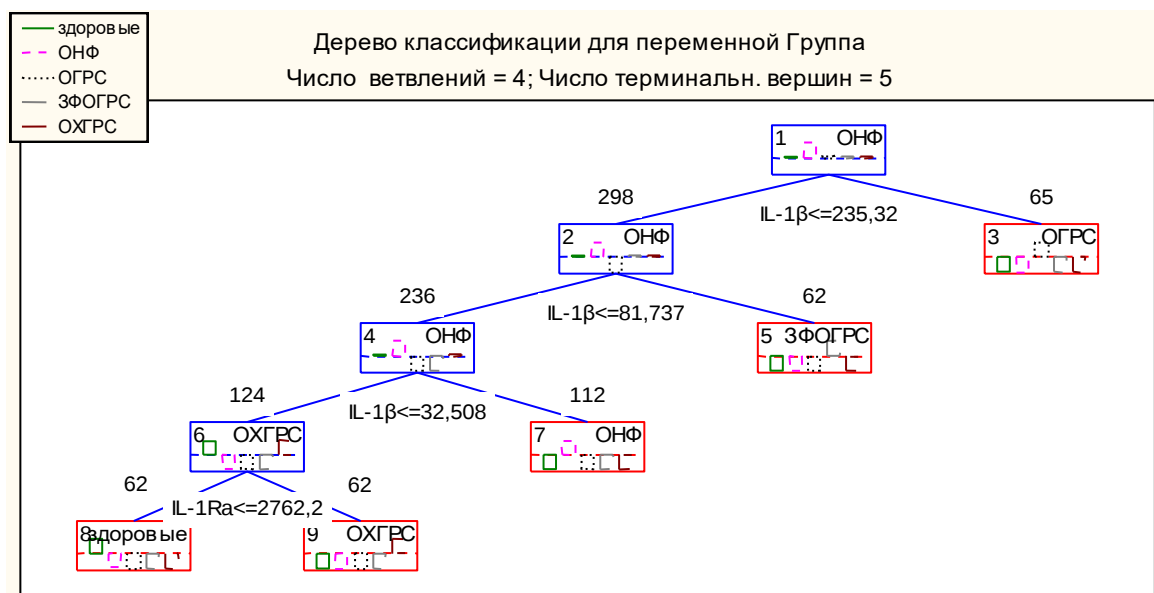


Рисунок 2 — Дерево классификации форм воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей на основе концентраций цитокинов IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах

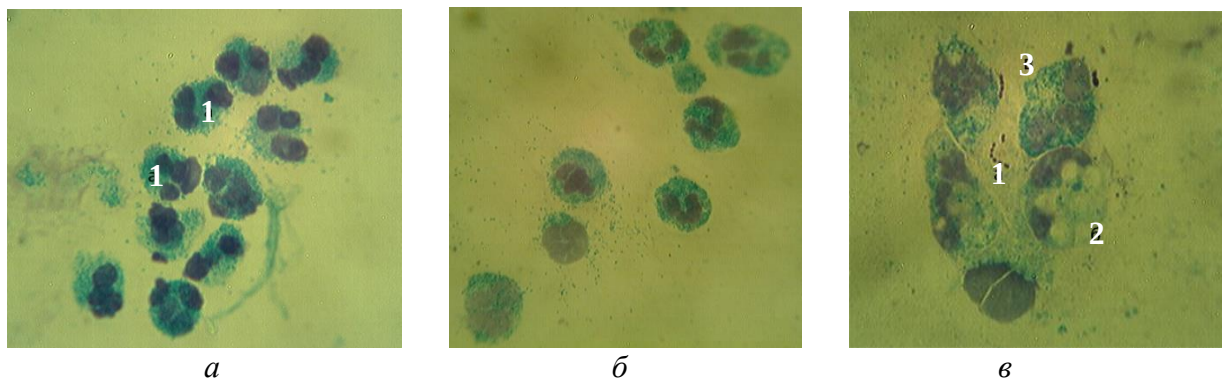


Рисунок 3 — Риноцитогаммы: лизосомально-катионный тест: а — риноцитогамма пациента с острым гнойным риносинуситом (1 — функционально активные нейтрофилы, вся цитоплазма заполнена гранулами катионного белка); б — риноцитогамма пациента с затяжной формой острого гнойного риносинусита; в — риноцитогамма пациента с ХГРС (1 — микроорганизмы; 2, 3 — нейтрофилы со сниженной функциональной активностью). Окраска прочным зеленым, $\times 1000$

Вместе с тем при ЗФОГРС при визуальной оценке мазков было отмечено, что наряду с активированными и дегранулированными нейтрофилами выявлялись деструктивные формы нейтрофилов (клетки с разрушенными ядрами, цитоплазмой и выходом ядерных гистонов) (рисунок 3, б). Значения СЦК нейтрофилов были снижены, что может быть связано не только с дегрануляцией клеток, но и с их функциональной недостаточностью.

При ОХГРС определялись нейтрофилы, в цитоплазме которых практически отсутствовали гранулы катионных белков, часть клеток были полностью разрушены, также видны нефагоцитированные микроорганизмы, что свидетельствует об истощении антимикробного потенциала нейтрофилов (рисунок 3, в).

Таблица 3. Показатели мукозального иммунитета в группе практически здоровых лиц и у пациентов с разными формами острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Здоровые, n=61 (з)	ОНФ, n=113 (1)	ОГРС, n=65 (2)	ЗФОГРС, n=62 (3)	ОХГРС, n=62 (4)	p(ДА)
Средний показатель деструкции клеток эпителия	0,92±0,23 [1, 2, 3, 4]	1,52±0,16 [3, 3, 4]	1,53±0,11 [3, 3, 4]	2,04±0,12 [3, 1, 2]	2,06±0,12 [3, 1, 2]	<0,001
Индекс цитолиза клеток эпителия	0,29±0,11 [1, 2, 3, 4]	0,39±0,09 [3, 3, 4]	0,43±0,10 [3, 4]	0,46±0,09 [3, 4]	0,77±0,09 [3, 1, 2, 3]	<0,001
Средний цитохимический коэффициент нейтрофилов	2,22±0,50 [1, 2, 3, 4]	1,91±0,11 [3]	1,90±0,11 [3]	1,88±0,10 [3]	1,85±0,10 [3]	<0,001
Тиолдисульфидный коэффициент носовых секретов	3,47±0,26 [1, 2, 3, 4]	2,48±0,24 [3, 3, 4]	2,33±0,30 [3, 2, 3]	1,65±0,19 [3, 1, 2]	1,57±0,20 [3, 1, 2]	<0,001
Примечание. p(ДА) — значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений).						

Результаты оценки состояния тиолдисульфидного равновесия слизистой оболочки полости носа демонстрируют значимое уменьшение средних значений ТДК в носовых секретах у пациентов всех изучаемых групп по сравнению с группой практически здоровых лиц ($p < 0,001$) (см. таблицу 3). Это означает, что острое и хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух как вирусного, так и бактериального генеза приводит к нарушению баланса тиолдисульфидных групп в носовых секретах пациентов, сдвигающегося в сторону увеличения уровня оксидантов. При этом выраженность показателя оксидативного стресса, представленного в виде выражения $TDK = SH/SS$, значимо ниже в группе больных ЗФОГРС и ОХГРС, чем в группе больных ОНФ и ОГРС (см. таблицу 3).

Анализ состояния эпителиальных клеток слизистой оболочки полости носа показал, что при острых и хронических заболеваниях происходит усиленное отторжение эпителиальных клеток по сравнению с практически здоровыми людьми. Причем большая часть эпителиоцитов находится в деструктивном состоянии, о чем свидетельствует увеличение индексов деструкции СПД и ИЦК (см. таблицу 3). При ОНФ и ОГРС преобладают 2 и 3, а при ЗФОГРС и ОХГРС — 3 и 4 степени деструкции клеток. Полученные результаты согласуются с результатами других исследователей (Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф. и соавт., 2022). Это означает, что при хронизации воспаления происходит торможение репаративных процессов в слизистой оболочке полости носа, которое способствует увеличению проницаемости слизистого барьера для различных патогенов и поддержанию длительного вялотекущего воспаления.

Обоснование применения иммуномодулирующей терапии в лечении ХПРС поведено в два этапа. На первом этапе выполнено эндо- и фенотипирование пациентов с ХПРС, проанализирована тяжесть течения заболевания и иммуноморфологические особенности слизистой оболочки полости носа пациентов с различными формами ХПРС. На втором этапе представлены обоснование, назначение и оценка эффективности консервативного лечения больных с ХПРС, осложненного бронхиальной астмой, на основе введения в полипозную ткань композиции иммуномодулирующих средств: рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и пептида γ -D-глутамил-L-триптофана.

Среди пациентов с диагнозом ХПРС, включенных в исследование, было выделено три фенотипа ХПРС: ХПРС простая форма (без гнойных выделений из носа и сопутствующей БА), ХПГРС и ХПРС+БА. Анализ содержания интерлейкинов показал, что

по сравнению с группой практически здоровых пациентов в группе больных с ХПРС отмечается увеличение концентрации IL-1 β в 5,5 раза, в группе ХПГРС — в 16,1 раза, в группе ХПРС+БА — в 13,5 раза. Вероятно, повышение экспрессии значений IL-1 β отражает развитие пролиферативного процесса, связанного с ростом полипов и периодом длительного воспаления. При ХПРС и ХПГРС происходит увеличение значений IL-1Ra в 2 и 1,3 раза соответственно, а при ХПРС+БА, наоборот, снижение в 1,9 раза. Это означает, что при указанных клинических формах полипозного процесса средние значения концентраций противовоспалительного цитокина IL-1Ra в носовом секрете пациентов имеют различную направленность изменений. Значения соотношения концентраций цитокинов IL-1Ra/IL-1 β во всех группах обследуемых пациентов значимо снижены по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,001$).

Морфологически фенотипы полипозного риносинусита отличаются по характеру клеточной инфильтрации: при ХПРС+БА выявлено значимо больше эозинофилов и плазмочитов, при ХПГРС — нейтрофилов, а при ХПРС преобладали лимфоциты.

Оценка бактерицидной активности нейтрофилов при всех изучаемых формах полипозного процесса показала снижение СЦК по сравнению со значениями практически здоровых лиц, что связано с дегрануляцией нейтрофилов и нетозом. Также при всех формах выявлены признаки окислительного стресса, что проявлялось снижением ТДК, и это свидетельствует о смещении равновесия в тиолдисульфидной системе с превалированием дисульфидных групп более чем на 50%. Оценка целостности эпителиоцитов в риноцитограммах показала увеличение количества эпителиальных клеток 3 и 4 степени деструкции, что характеризовалось повышением индексов деструкции СПД и ИЦК (таблица 4).

Таблица 4. Показатели мукозального иммунитета в группе здоровых лиц и пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита ($M \pm SD$)

Показатель	Здоровые, n=61 (з)	ХПРС, n=62 (1)	ХПРС+БА, n=31 (2)	ХПГРС, n=31 (3)	p(ДА)
IL-1 β , пг/мл	20,34 $\pm$ 6,29 [1, 2, 3]	111,02 $\pm$ 16,42 [з, 2, 3]	275,61 $\pm$ 14,89 [з, 1, 3]	326,69 $\pm$ 55,56 [з, 1, 2]	<0,001
IL-1Ra, пг/мл	1781,71 $\pm$ 480,39 [1, 2, 3]	3624,11 $\pm$ 318,82 [з, 2, 3]	953,74 $\pm$ 94,98 [з, 1, 3]	2305,96 $\pm$ 334,51 [з, 1, 2]	<0,001
IL-1Ra/IL-1 β	89,99 $\pm$ 15,84 [1, 2, 3]	33,45 $\pm$ 6,43 [з, 2, 3]	3,47 $\pm$ 0,43 [з, 1, 3]	7,22 $\pm$ 1,40 [з, 1, 2]	<0,001
Средний показатель деструкции эпителиоцитов	0,92 $\pm$ 0,23 [1, 2, 3]	2,09 $\pm$ 0,12 [з]	2,13 $\pm$ 0,11 [з, 3]	2,04 $\pm$ 0,10 [з, 2]	<0,001
Индекс цитолиза клеток эпителия	0,29 $\pm$ 0,11 [1, 2, 3]	0,94 $\pm$ 0,11 [з]	0,97 $\pm$ 0,11 [з, 3]	0,91 $\pm$ 0,11 [з, 2]	<0,001
Средний цитохимические коэффициент нейтрофилов	2,22 $\pm$ 0,50 [1, 2, 3]	0,76 $\pm$ 0,10 [з]	0,80 $\pm$ 0,10 [з]	0,73 $\pm$ 0,10 [з]	<0,001
Тиолдисульфидный коэффициент носовых секретов	3,47 $\pm$ 0,26 [1, 2, 3]	1,38 $\pm$ 0,17 [з, 3]	1,37 $\pm$ 0,17 [з, 3]	1,51 $\pm$ 0,17 [з, 1, 2]	<0,001

Примечание. p(ДА) — значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений).

С учетом клинической картины заболевания (диффузный полипозный процесс), выраженной инфильтрации эозинофилами и плазмочитами, наличия БА определен Т2-тип иммунного ответа в группе пациентов ХПРС+БА. Резкое повышение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β и снижение противовоспалительного IL-1Ra свидетельствуют об усилении пролиферативных и воспалительных процессов в слизистой оболочке ВДП.

Таким образом, для выбора и применения различных классов иммуностропных средств необходимо учитывать форму воспалительной реакции и потенциальную направленность ее изменений на фоне лечения. Кроме того, полученные доказательства многофункционального характера нарушений активности мукозального иммунитета послужили основанием для выбора иммуностропных средств, обладающих плеiotропным эффектом, то есть способных не только влиять на иммунные механизмы, но и оказывать противовоспалительное, антиоксидантное и репаративное действие.

Следовательно, при остром воспалительном процессе (ОНФ, ОГРС) терапия должна быть направлена на оптимизацию реакций врожденного иммунитета, а при хронизации воспаления (ЗФОГРС, ХГРС) следует использовать средства стимулирующего и заместительного характера.

В качестве средств, оптимизирующих активность врожденного иммунитета и коммуникацию врожденного и приобретенного иммунитета, применяли рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном или грибные β -D-глюканы. В качестве препарата выбора для лечения затяжных и хронических форм использовали рекомбинантный IL-1 β .

Проведенный анализ также позволил обосновать необходимость применения в лечении ХПРС+БА иммуностропных средств, основными эффектами которых были бы антипролиферативный, противовоспалительный и иммуномодулирующий, направленный на переключение с T2-типа иммунного ответа на T1-тип. Такими средствами являются рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ и γ -D-глутамил-L-триптофан.

Выбранные средства, согласно их фармакологическим свойствам, относят к модификаторам биологических реакций (МБР), у которых помимо иммуномодулирующего действия имеется большой функциональный потенциал: противовоспалительный, противовирусный, антиоксидантный, регенерирующий и многие другие эффекты.

Проведена оценка эффективности применения грибных β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном для лечения пациентов с острым назофарингитом.

На фоне применения грибных β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофана концентрации IL-1 β снизились в 2 раза по сравнению с уровнем до лечения и по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию, между собой различия не были статистически значимы (таблица 5). Вместе с тем уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra при использовании интерферона $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофана достиг уровня физиологической нормы, а при использовании β -D-глюканов увеличился на 50 пг/мл по сравнению со значениями до лечения. При этом соотношение цитокинов IL1-RA/IL-1 β при применении β -D-глюканов достигло значений практически здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствуют об иммуномодулирующих и противовоспалительных свойствах, изучаемых иммуностропных средств. Применение стандартной терапии практически не влияло на концентрации цитокинов IL-1 β и IL-1Ra (см. таблицу 5).

Применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ совместно с γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало увеличению значений СЦК ($2,30 \pm 0,06$) и достижению уровня практически здоровых лиц ($2,22 \pm 0,5$) уже на 3-и сутки терапии. Использование β -D-глюканов также повышало значения СЦК до уровня здоровых людей ($2,31 \pm 0,16$), но на 5-е сутки терапии. Применение стандартной терапии привело к повышению СЦК всего на 8% ($2,09 \pm 0,06$), что свидетельствует об отсутствии влияния на нейтрофильные гранулоциты.

Таблица 5. Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL-1Ra/IL-1 β у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона α 2b в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией (M $\pm$ SD)

Показатель	Стандартная терапия, n=37 (1)	β -D-глюканы, n=38 (2)	Интерферон α 2b+- γ D- глутамил-L-триптофан, n=38 (3)	p(ДА)
IL-1 β (пг/мл)				
Норма (группа здоровых)	20,34 $\pm$ 6,29			
До лечения	47,54 $\pm$ 7,65	47,93 $\pm$ 7,73	48,44 $\pm$ 7,06	0,87
После лечения	51,27 $\pm$ 7,10 [2, 3]	23,63 $\pm$ 3,39 [1]	24,99 $\pm$ 3,40 [1]	<0,001
Уровень р#	0,014	<0,001	<0,001	
IL-1Ra (пг/мл)				
Норма (группа здоровых)	1781,71 $\pm$ 480,39			
До лечения	1942,97 $\pm$ 345,34	1941,07 $\pm$ 303,08	1938,42 $\pm$ 367,62	0,99
После лечения	1957,25 $\pm$ 264,97 [3]	1991,31 $\pm$ 287,46 [3]	1771,08 $\pm$ 240,79 [1, 2] &	<0,001
Уровень р#	0,66	0,13	0,0079	
IL-1Ra/IL-1 β				
Норма (группа здоровых)	89,99 $\pm$ 15,84			
До лечения	42,21 $\pm$ 11,29	41,79 $\pm$ 10,49	41,24 $\pm$ 11,45	0,93
После лечения	38,98 $\pm$ 8,23 [2, 3]	85,84 $\pm$ 16,57 [1, 3] &	71,87 $\pm$ 12,21 [1, 2]	<0,001
Уровень р#	0,088	<0,001	<0,001	

Примечание. р(ДА) — значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,01$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); р# — значимость парного критерия Стьюдента; & — достигнут уровень нормы.

При визуальной оценке мазков выявлено, что при применении стандартной терапии сохраняется дегрануляция нейтрофилов, нетоз и нефагоцитированные микроорганизмы (рисунок 4, а, б). На фоне применения иммуномодулирующих средств определялось увеличение количества гранул катионных белков в нейтрофилах, что свидетельствует о повышении их функциональной активности, при этом дегрануляция клеток была низкой (рисунок 4, в, г). Полученные данные можно рассматривать как результат стимулирующего действия иммуномодулирующих средств за счет усиления хемотаксиса нейтрофилов и их непосредственной активации в очаге воспаления.

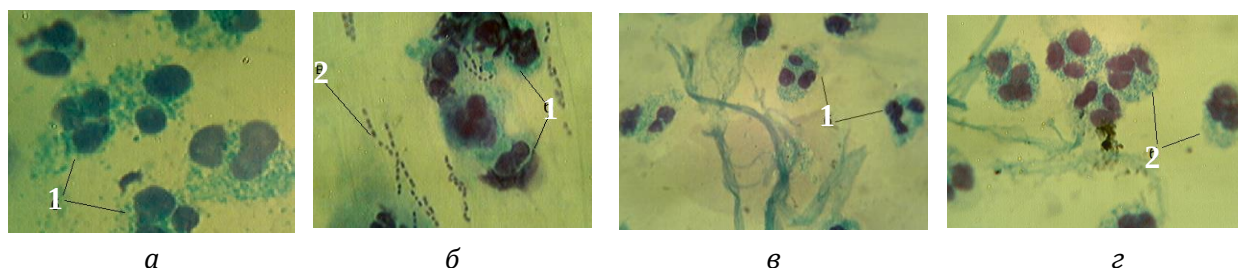


Рисунок 4 — Риноцитогаммы пациента с острым назофарингитом: а, б — на фоне стандартной терапии (а — 3-и сутки, увеличенное количество разрушенных нейтрофилов; б — 7-е сутки, сохраняется снижение функциональной активности нейтрофилов, микроорганизмы, десквамация эпителия); в — на фоне лечения интерфероном α 2b на 7-е сутки; г — на фоне лечения β -D-глюканом на 7-е сутки.

1 — нейтрофил; 2 — микроорганизмы. Окраска прочным зеленым, $\times 1000$

Применение β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b + \gamma$ -D-глутамил-L-триптофана способствовало антиоксидантному эффекту, что проявлялось повышением значений ТДК со сниженных значений ($2,48 \pm 0,24$) до уровня практически здоровых лиц ($3,47 \pm 0,26$) на 7-е сутки терапии ($3,51 \pm 0,05$ vs $3,44 \pm 0,11$). Стандартная терапия таким эффектом не обладала (ТДК= $3,28 \pm 0,14$).

На фоне применения как рекомбинантного интерферона $\alpha 2b + \gamma$ -D-глутамил-L-триптофана, так и β -D-глюканов количество эпителиоцитов в риноцитограммах уменьшалось, их цитоструктура восстанавливалась интенсивно, что отразилось более быстрой динамикой снижения показателей деструкции, на 5-е сутки оба показателя достигли значений практически здоровых людей: СПД — $0,90 \pm 0,26$ vs $0,88 \pm 0,26$; ИЦК — $0,28 \pm 0,08$ vs $0,30 \pm 0,09$.

Применение стандартной терапии также характеризовалось снижением СПД и ИЦК, однако динамика была медленной и уровень практически здоровых по окончании терапии достигнут не был (СПД= $1,12 \pm 0,25$; СЦК= $0,36 \pm 0,08$).

Выраженность клинических симптомов заболевания — общее недомогание, ринорея, затруднение носового дыхания — уменьшалась как на фоне стандартной терапии, так и при использовании иммуностропных средств, однако динамика отличалась (рисунок 5).

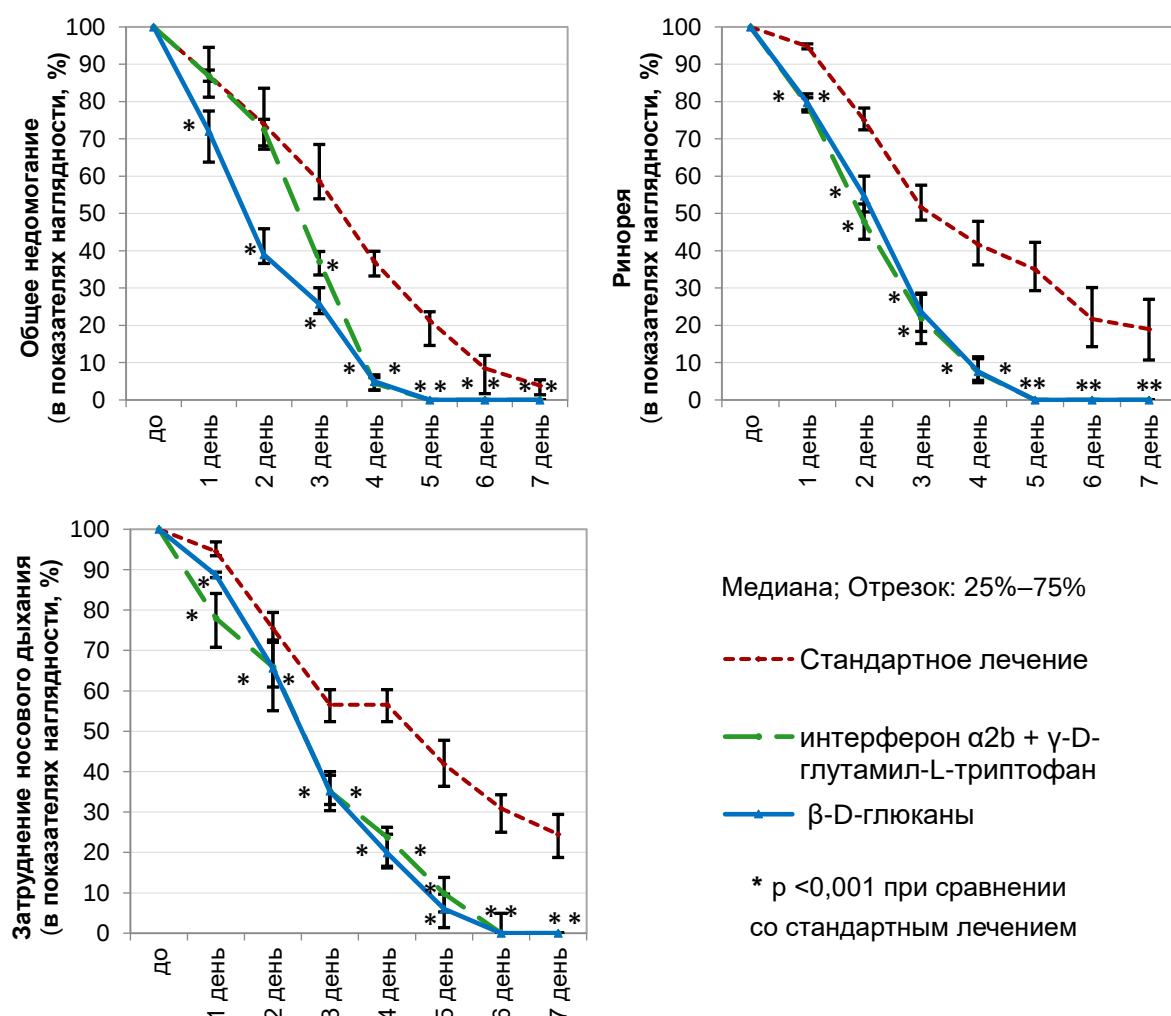


Рисунок 5 — Динамика симптомов заболевания (в показателях наглядности, %) у пациентов с острым назофарингитом при лечении с использованием β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией

Применение β -D-глюканов способствовало снижению симптома общего недомогания на 2-е сутки на 61%, тогда как в других группах только на 24%. На 4-е сутки темпы снижения выраженности симптома у пациентов, получавших различную иммуностимулирующую терапию, сравнялись и составили 95% уровня до лечения. Применение стандартной терапии характеризовалось более медленной динамикой снижения выраженности симптома на 20–25% в сутки.

Значимое снижение выраженности ринореи отмечалось на 2-е сутки во всех группах наблюдения. Однако применение иммуностимулирующей терапии как на основе β -D-глюканов, так и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ способствовало быстрой динамике снижения выраженности ринореи, и на 5-е сутки лечения симптом был купирован (см. рисунок 5). Стандартная терапия характеризовалась более медленной динамикой и сохранением ринореи на протяжении всего срока наблюдения.

Симптом затруднения носового дыхания значимо начал снижаться на 1-е сутки во всех группах наблюдения, причем на 3-и сутки в группе применения β -D-глюканов значения показателя в баллах совпадали с группой рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ — 28,0 (23,0; 34,0) и были значимо ниже, чем в группе стандартного лечения — 36,0 (31,0; 43,0) ($p < 0,001$). На 6-е сутки терапии симптом затруднения носового дыхания был полностью купирован в группах с иммуностимулирующей терапией, тогда как в группе стандартной терапии сохранялся на протяжении всего времени наблюдения (см. рисунок 5).

Таким образом, пероральное применение β -D-глюканов и интраназальное использование рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофана в равной степени способствовали купированию клинической симптоматики к концу срока наблюдения, восстановлению соотношения провоспалительного цитокина IL-1 β к его антагонисту IL-1Ra до физиологического равновесия, нормализации функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, восстановлению баланса в тиодисульфидной системе, восстановлению целостности эпителиальных клеток, купированию симптомов болезни.

Для оптимизации терапии ОГРС в стандартную схему лечения были включены грибные β -D-глюканы, что способствовало увеличению концентрации противовоспалительного цитокина IL-1Ra в 2,2 раза и снижению в 13,5 раз провоспалительного цитокина IL-1 β по сравнению со значениями до лечения. Величина соотношения IL-1Ra/IL-1 β увеличилась в 30 раз. После применения стандартной терапии увеличение IL-1Ra было на 157–268 пг/мл, а снижение IL-1 β — на 182–220 пг/мл (таблица 6), величина соотношения IL-1Ra/IL-1 β увеличилась всего в 1,85 раза. Несмотря на то, что анализ динамики концентраций цитокинов и их соотношения до лечения и на фоне стандартной терапии показал статистически значимые различия, по сравнению с группой наблюдения эти изменения были крайне малы. Следует отметить, что значение IL-1Ra/IL-1 β у пациентов с сочетанием стандартного и иммуностимулирующего лечения не достигает уровня практически здоровых лиц, что может указывать на то, что для полного восстановления баланса цитокинов необходимо более длительный период наблюдения.

Применение стандартной терапии в сочетании с β -D-глюканами способствует более раннему запуску процессов регенерации и более эффективному восстановлению целостности слизистой оболочки полости носа, чем применение только стандартной терапии. Этот эффект характеризуется снижением показателей СПД (до лечения — $1,52 \pm 0,12$, после лечения — $0,92 \pm 0,25$) и ИЦК (до лечения — $0,42 \pm 0,11$, после лечения — $0,26 \pm 0,08$) ($p < 0,001$), причем уровень этих коэффициентов, как у практически здоровых, достигается уже к 5-м суткам терапии (СПД= $0,92 \pm 0,23$, ИЦК= $0,29 \pm 0,11$).

Таблица 6. Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL-1Ra/IL-1 β у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией (M $\pm$ SD)

Показатель	Стандартная терапия, n=32	Стандартная терапия + β -D-глюканы, n=33	p*
IL-1 β (пг/мл)			
Норма (группа здоровых)	20,34 $\pm$ 6,29		
До лечения	497,53 $\pm$ 59,77	472,92 $\pm$ 55,44	0,091
После лечения	315,87 $\pm$ 44,14	35,31 $\pm$ 8,65	<0,001
Уровень р#	0,015	<0,001	
IL-1Ra (пг/мл)			
Норма (группа здоровых)	1781,71 $\pm$ 480,39		
До лечения	906,68 $\pm$ 77,68	904,16 $\pm$ 76,09	0,88
После лечения	1063,78 $\pm$ 111,83	1952,98 $\pm$ 114,57&	<0,001
Уровень р#	0,034	<0,001	
IL-1Ra/IL-1 β			
Норма (группа здоровых)	89,99 $\pm$ 15,84		
До лечения	1,84 $\pm$ 0,24	1,93 $\pm$ 0,26	0,15
После лечения	3,42 $\pm$ 0,54	58,65 $\pm$ 15,19	<0,001
Уровень р#	<0,001	<0,001	
Примечание. р* — значимость двухвыборочного критерия Стьюдента; р# — значимость парного критерия Стьюдента; & — достигнут уровень нормы.			

Применение лишь стандартной терапии способствует значимому уменьшению значений СПД к 3-м суткам терапии (до лечения — 1,54 $\pm$ 0,11, на 3-и сутки — 1,48 $\pm$ 0,10, после лечения — 1,21 $\pm$ 0,11) (p<0,001), но так и не достигает значений практически здоровых людей. ИЦК также значимо снижается к 3-м суткам терапии (0,38 $\pm$ 0,07) и достигает уровня практически здоровых людей только к 10-м суткам терапии (0,30 $\pm$ 0,05).

В группе наблюдения СЦК увеличился и достиг нормативных значений уже на 5-е сутки лечения (2,24 $\pm$ 0,13), тогда как применение стандартной терапии способствовало нормализации только к 10-м суткам (2,21 $\pm$ 0,10).

Увеличение количества восстановленных форм глутатиона в мукозальном секрете при применении стандартной терапии в сочетании с β -D-глюканами отмечено со 2-го дня лечения (2,49 $\pm$ 0,29); ТДК в этой группе наблюдения практически приблизился к уровню здоровых через 10 дней (3,44 $\pm$ 0,11), а в группе стандартной терапии ТДК (2,64 $\pm$ 0,33) через 10 дней лечения не достиг уровня здоровых лиц (3,47 $\pm$ 0,26).

Динамика симптомов ОГРС, таких как ринорея и затруднение носового дыхания, снижалась как при применении стандартной терапии, так и при ее сочетании с β -D-глюканами (рисунок 6). Однако к концу срока лечения у пациентов, получавших β -D-глюканы, симптомы ринореи и затруднения носового дыхания были купированы полностью, а при использовании только стандартной терапии выраженность симптомов сохранилась на уровне 36,4% (20,1; 41,7) и 32,3% (21,6; 39,7) соответственно.

Дополнение стандартной терапии иммуностропным средством способствовало тому, что к концу срока лечения у 90% пациентов не было выявлено отека слизистой оболочки носа, а при пункции верхнечелюстных пазух промывная жидкость была чистой, тогда как при использовании стандартной терапии такой эффект был только у 50% пациентов.

Таким образом, дополнение стандартной терапии грибными β -D-глюканами способствовало приближению уровня провоспалительного цитокина IL-1 β в носовых секретах к нормальным показателям при незначительном превышении содержания его антагониста IL-1Ra, небольшому превышению функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов при незначительных явлениях дегрануляции; значение ТДК, отражающего состояние редокс-системы, соответствовало нормальным значениям;

целостность эпителия слизистой оболочки полости носа восстанавливалась, симптомы полностью купированы.

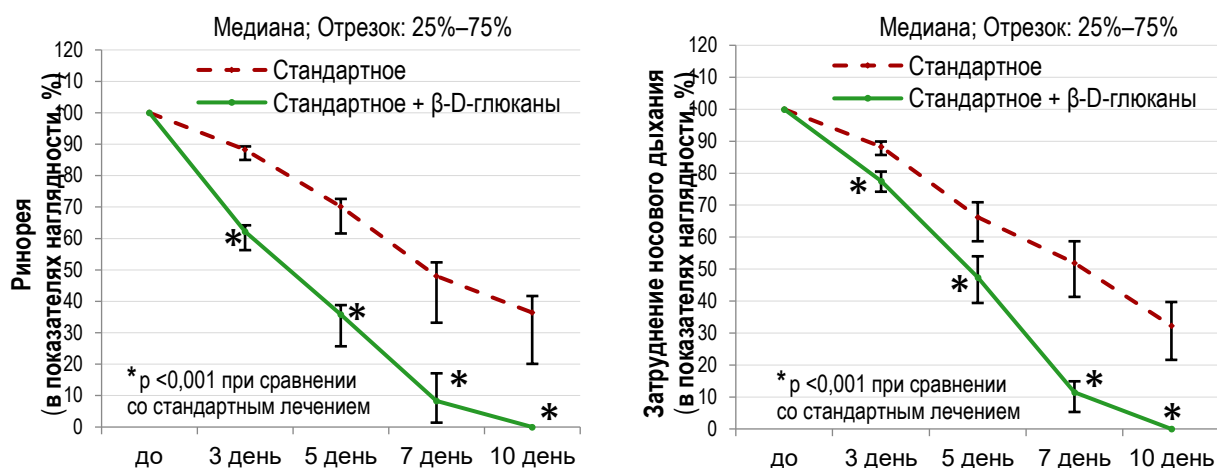


Рисунок 6 — Динамика симптомов заболевания (в показателях наглядности, %) у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β-D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией

Оценка эффективности лечения пациентов с затяжной формой ОГРС и ОХГРС на фоне локального применения рекомбинантного IL-1β в сочетании со стандартной терапией доказала свое преимущество по сравнению со стандартной терапией.

На фоне применения иммуномодулирующей терапии (таблица 7) отмечается снижение концентрации IL-1β и IL-1Ra в носовых секретах ($p < 0,001$) в обеих исследуемых группах. Применение только стандартной терапии способствует снижению концентрации IL-1β всего на 8,4% и IL-1Ra — на 4%, тогда как в сочетании с рекомбинантным IL-1β снижение уровня IL-1β составило 72% и IL-1Ra — 44%. Величина соотношения IL-1Ra/IL-1β после лечения увеличилась: при применении стандартной терапии менее чем на 10%, при сочетании с рекомбинантным IL-1β более чем на 50%.

Таблица 7. Изменение концентраций цитокинов IL-1β, IL-1Ra и их соотношения IL-1Ra/IL-1β у пациентов с затяжной формой ОГРС, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1β, в сравнении со стандартной терапией (M±SD)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + рекомбинантный IL-1β, n=31	p*
IL-1β (пг/мл)			
Норма (группа здоровых)	20,34±6,29		
До лечения	120,08±16,64	118,71±14,49	0,73
После лечения	110,79±15,33	34,51±5,96	<0,001
Уровень р#	0,026	<0,001	
IL-1Ra (пг/мл)			
Норма (группа здоровых)	1781,71±480,39		
До лечения	3244,19±177,80	3296,19±177,80	0,25
После лечения	3116,79±168,75	1938,81±162,06	<0,001
Уровень р#	0,0053	<0,001	
IL-1Ra/IL-1β			
Норма (группа здоровых)	89,99±15,84		
До лечения	27,47±3,66	25,93±2,31	0,053
После лечения	28,61±4,00	58,00±12,02	<0,001
Уровень р#	0,25	<0,001	
Примечание. р* — значимость двухвыборочного критерия Стьюдента; р# — значимость парного критерия Стьюдента.			

Анализ динамики индексов, характеризующих состояние эпителиальных клеток слизистой оболочки полости носа, — СПД, ИЦК — показывает, что применение стандартной терапии в сочетании с локальным введением в верхнечелюстную пазуху рекомбинантного IL-1 β способствует запуску репарации слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Этот эффект характеризуется снижением значений показателей СПД ($1,00 \pm 0,10$) и ИЦК ($0,23 \pm 0,07$) ($p < 0,001$) по сравнению со значениями до лечения ($2,04 \pm 0,13$ vs $0,44 \pm 0,10$). Показатель ИЦК достиг уровня практически здоровых к 7-м суткам, СПД к 10-м суткам значимо снизился, но не достиг уровня практически здоровых. Применение только стандартной терапии демонстрировало медленную динамику снижения СПД ($1,69 \pm 0,12$), уровень практически здоровых достигнут не был, значения ИЦК достигли уровня практически здоровых к окончанию курса терапии ($0,48 \pm 0,08$).

Применение рекомбинантного IL-1 β способствовало усилению функциональной активности нейтрофилов, что характеризовалось повышением значений СЦК до уровня практически здоровых людей уже на 3-и сутки терапии ($2,29 \pm 0,12$), а также снижению активности оксидативного стресса, проявляющегося повышением значений ТДК на 84% к концу срока лечения ($3,04 \pm 0,20$). Применение только стандартной терапии к такому эффекту не приводило: СЦК ($2,06 \pm 0,10$) и ТДК ($1,91 \pm 0,20$) не достигли уровня практически здоровых ($1,91 \pm 0,20$ vs $3,47 \pm 0,26$).

Интенсивность ринореи и затруднение носового дыхания уменьшались как при лечении стандартной терапией, так и при добавлении рекомбинантного IL-1 β (рисунок 7). Однако темпы снижения симптоматики при применении рекомбинантного IL-1 β в дополнение к стандартной терапии были более выраженными, и к концу срока лечения все симптомы были купированы. При использовании только стандартной терапии выраженность симптомов снизилась на 10-е сутки только на 40% (см. рисунок 7).

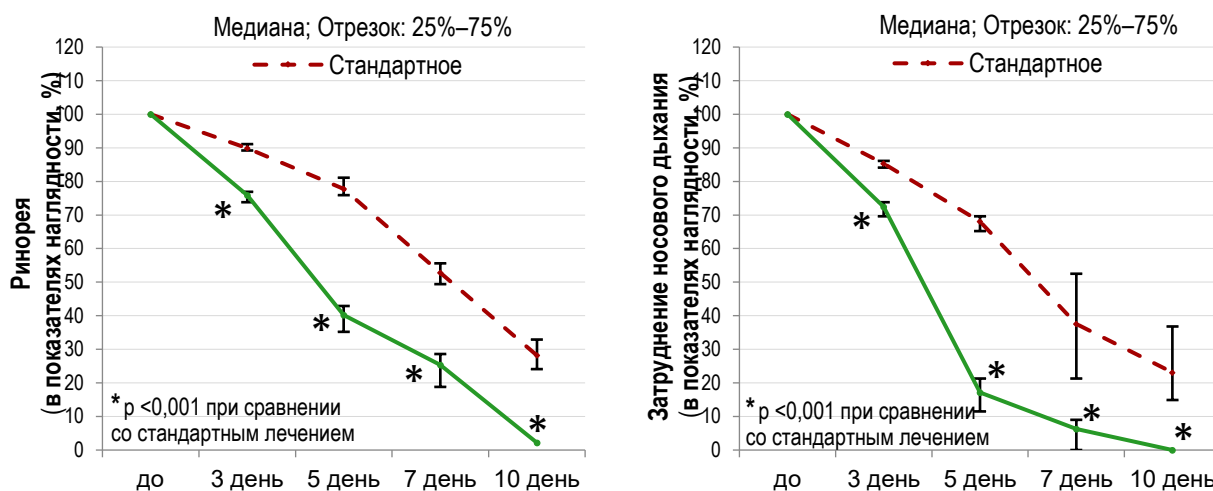


Рисунок 7 — Динамика симптомов заболевания (в показателях наглядности, %) у пациентов с затяжной формой ОГРС, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

В группе наблюдения на 10-е сутки у всех пациентов промывная жидкость верхнечелюстных пазух была чистой, отечность слизистой оболочки носа сохранялась только у 12,9%. При применении стандартной терапии лишь у 9,7% пациентов была получена чистая промывная жидкость из верхнечелюстных пазух, а отечность слизистой оболочки носа сохранялась в течение всего периода наблюдения у 87,1–83,9% пациентов.

Таким образом, дополнение стандартной терапии введением в верхнечелюстные пазухи рекомбинантного IL-1 β способствовало снижению концентраций IL-1 β и IL-1Ra, повышению бактерицидного потенциала нейтрофилов, снижению активности оксидативного стресса, частичному восстановлению целостности эпителиальных клеток слизистой оболочки носа, купированию клинической симптоматики.

Местное применение рекомбинантного IL-1 β в дополнение к стандартной терапии оказало аналогичную эффективность и в группе пациентов с ОХГРС.

Показано, что применение рекомбинантного IL-1 β способствовало увеличению концентраций IL-1 β до значений 77,50 $\pm$ 7,68 пг/мл, что в 4 раза превышает значения практически здоровых лиц и уменьшению значений IL-1Ra до значений 2016,51 $\pm$ 162,06 пг/мл (таблица 8). Также отмечается значительное снижение величины соотношения IL-1Ra/IL-1 β — до 26,30 $\pm$ 3,59.

Таблица 8. Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL-1Ra/IL-1 β у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией (M $\pm$ SD)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + рекомбинантный IL-1 β , n=31	p*
IL-1 β (пг/мл)			
Норма (группа здоровых)	20,34 $\pm$ 6,29		
До лечения	13,66 $\pm$ 6,54	12,72 $\pm$ 7,04	0,59
После лечения	14,64 $\pm$ 6,79	77,50 $\pm$ 7,68	<0,001
Уровень р#	0,56	<0,001	
IL-1Ra (пг/мл)			
Норма (группа здоровых)	1781,71 $\pm$ 480,39		
До лечения	3247,32 $\pm$ 180,91	3219,46 $\pm$ 204,16	0,58
После лечения	3191,81 $\pm$ 185,18	2016,51 $\pm$ 162,06	<0,001
Уровень р#	0,24	<0,001	
IL-1Ra/IL-1 β			
Норма (группа здоровых)	89,99 $\pm$ 15,84		
До лечения	301,50 $\pm$ 173,26	332,39 $\pm$ 169,79	0,48
После лечения	278,52 $\pm$ 166,55	26,30 $\pm$ 3,59	<0,001
Уровень р#	0,59	<0,001	
Примечание. р* — значимость двухвыборочного критерия Стьюдента; р# — значимость парного критерия Стьюдента.			

Этот результат может быть связан со стимуляцией эндогенного цитокина IL-1 β за счет экзогенного введения его рекомбинантного аналога. Повышение концентрации провоспалительного цитокина указывает на направленность изменений хронического воспалительного процесса в сторону развития острой воспалительной реакции. Применение стандартной терапии не способствует изменению концентраций ни IL-1 β (p=0,56), ни IL-1Ra (p=0,24).

Дополнение стандартной терапии рекомбинантным IL-1 β способствовало к 10-м суткам терапии частичному восстановлению целостности эпителиальных клеток слизистой оболочки полости носа, что отражается уменьшением индексов деструкции СПД на 52% и достижением ИЦК значений практически здоровых людей. При применении стандартной терапии отмечалась более медленная динамика снижения индексов деструкции, при этом уровень практически здоровых лиц достигнут не был.

Анализ динамики активности нейтрофильных гранулоцитов показал, что применение стандартной терапии в сочетании с рекомбинантным IL-1 β у пациентов с ОХГРС значимо увеличивает СЦК и способствует достижению уровня практически здоровых уже на 3-и сутки терапии (2,26 $\pm$ 0,12). Применение стандартной терапии не влияет на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов: на 10-е сутки сохраняется низкий уровень СЦК (1,95 $\pm$ 0,09).

Значения ТДК как при применении стандартной терапии (1,95 $\pm$ 0,20), так и при ее дополнении рекомбинантным IL-1 β (2,12 $\pm$ 0,17) повысились (p<0,001), но уровень практически здоровых лиц достигнут не был (3,47 $\pm$ 0,26). Вероятно, хронический

оксидативный стресс и выраженная активация нейтрофилов требуют больше времени для восстановления тиолдисульфидного гомеостаза.

Показатель наглядности свидетельствует, что применение стандартной терапии в сочетании с рекомбинантным IL-1 β способствует снижению симптома ринореи на 93%, уменьшению симптома затруднения носового дыхания на 89%, тогда как применение только стандартной терапии — на 40% и 49% соответственно (рисунок 8).

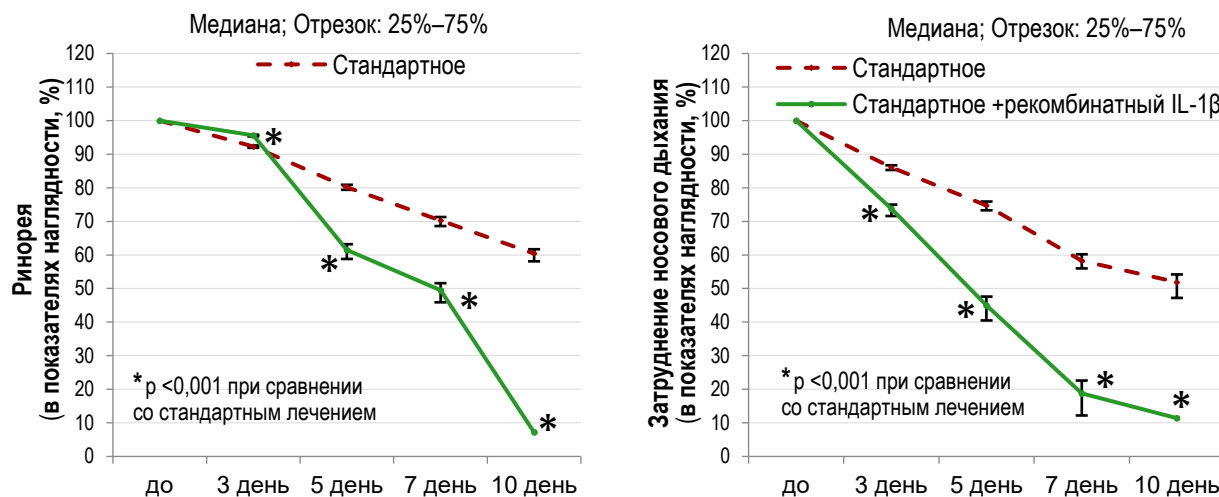


Рисунок 8 — Динамика симптомов (в показателях наглядности, %) у пациентов с ОХГРС, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Введение рекомбинантного IL-1 β способствовало тому, что на 10-е сутки у 83,9% пациентов промывная жидкость верхнечелюстных пазух была чистой, отечность слизистой оболочки носа сохранялась только у 16,1%. При применении стандартной терапии лишь у 9,7% пациентов была получена чистая промывная жидкость из верхнечелюстных пазух, а отечность слизистой оболочки полости носа сохранялась в течение всего периода наблюдения у 67,4–92,9% пациентов.

Таким образом, усовершенствованный способ применения рекомбинантного IL-1 β у пациентов с ОХГРС позволяет достичь клинического улучшения по завершению курса терапии. Достигнуты: увеличение уровня IL-1 β и снижение уровня антагониста рецептора IL-1Ra; увеличение функциональной активности нейтрофилов; снижение активности оксидативного стресса; частичное восстановление целостности эпителиальных клеток слизистой оболочки полости носа.

В качестве консервативной иммуномодулирующей терапии ХПРС+БА применяли несколько способов: введение только рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$, сочетание введения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном и ИНГКС.

Введение в полипозную ткань только рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ обеспечило сдвиг концентрации провоспалительного цитокина IL-1 β в сторону снижения концентраций, при этом уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra не изменился ($p > 0,05$) (рисунок 9, а). Величина соотношения IL-1Ra/IL-1 β увеличилась на 20% по сравнению со значениями до лечения, однако не достигла уровня практически здоровых лиц.

Введение в полипозную ткань рекомбинантного интерферона в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном приводит к значимому повышению уровня IL-1Ra в 1,8 раза и снижению IL-1 β в 3,7 раза, что отчетливо видно на рисунке 9 а по сдвигу в сторону группы практически здоровых, а также к повышению значений средней величины соотношения IL-1Ra/IL-1 β относительно значений до лечения ($p < 0,001$), что указывает на повышение буферной защиты слизистой оболочки (рисунок 9, б).

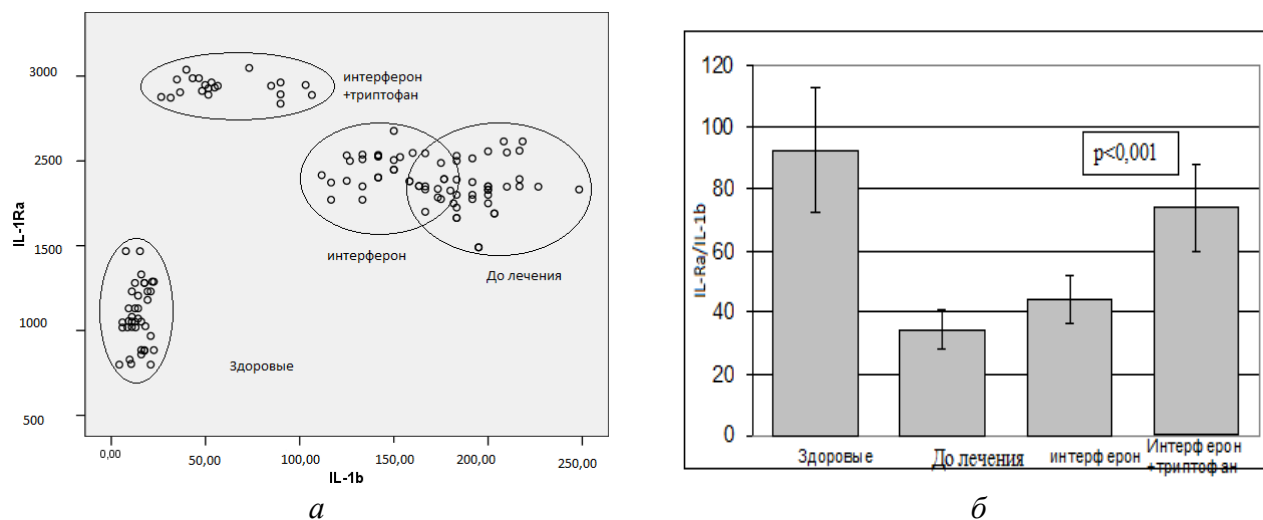


Рисунок 9 — *а* — распределение групп в координатах функциональной пары цитокинов; *б* — соотношение IL-1Ra/IL-1 β в носовых секретах практически здоровых лиц и пациентов с хроническим полипозным риносинуситом + бронхиальная астма до и после введения в полипозную ткань интерферона $\alpha 2b$ и сочетания интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-глутамил-L-триптофана

На фоне местного применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и его сочетания с γ -D-глутамил-L-триптофаном через 1 месяц наблюдалось снижение показателей деструкции эпителиальных клеток слизистой оболочки полости носа. При этом СПД достиг уровня практически здоровых лиц ($0,95 \pm 0,11$ ($p=0,40$) vs $0,97 \pm 0,11$ ($p=0,21$)). ИЦК значительно снизился в обеих группах и достиг уровня здоровых лиц в случае сочетанного применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном ($0,31 \pm 0,08$ ($p=0,34$)). Через 6 месяцев и через год происходит вновь рост показателей деструкции как СПД ($1,02 \pm 0,11$ vs $1,24 \pm 0,11$), так и ИЦК ($1,07 \pm 0,11$ vs $2,00 \pm 0,11$), что свидетельствует о снижении регенерации слизистой оболочки полости носа.

Через месяц как в группе применения интерферона, так и в группе применения композиции интерферона $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофан выявлено значимое увеличение ТДК ($3,05 \pm 0,21$ vs $3,25 \pm 0,16$), но уровня практически здоровых людей достигнуто не было. Отмечено снижение значений ТДК через 6 месяцев ($2,48 \pm 0,21$ vs $3,02 \pm 0,21$) и через год ($1,90 \pm 0,21$ vs $2,74 \pm 0,16$).

Анализ состояния нейтрофильных гранулоцитов продемонстрировал, что через месяц после проведенной терапии было получено значимое увеличение СЦК ($p < 0,001$), причем применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофана способствовало достижению уровня значений практически здоровых лиц ($2,16 \pm 0,09$). Через 6 месяцев СЦК снизился примерно на 14% ($1,86 \pm 0,09$), и через год значения вернулись к исходному уровню (до лечения: $0,94 \pm 0,11$, после лечения: $0,89 \pm 0,11$).

Результаты биопсийного морфологического исследования полипозной ткани после введения иммуностропных препаратов показали, что локальное введение в полипозную ткань как интерферона $\alpha 2b$, так и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало уменьшению межклеточного отека, уплотнению собственного слоя слизистой оболочки. При этом сочетание интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало уменьшению инфильтрации полипозной ткани лимфоцитами, эозинофилами и плазмócитами, тогда как введение только интерферона $\alpha 2b$ способствовало снижению лимфоцитов и эозинофилов.

Этот эффект можно объяснить тем, что интерферон- α ингибирует локальную экспрессию генов IL-5 и IL-4, цитокинов, участвующих в миграции, пролиферации, активации и выживании эозинофилов, а дополнение γ -D-глутамил-L-триптофаном

способствует усилению процессов переключения иммунного ответа на T1-иммунный ответ, что проявляется уменьшением количества плазматических клеток и лимфоцитов. Подобный эффект был получен в исследованиях *in vitro* (Sousa J. C. et al., 2021).

Для оценки динамики клинической симптоматики в качестве группы сравнения взята группа пациентов, которым проводилась только стандартная терапия ИНГКС.

Оценка объема полипозной ткани показала, что через месяц после применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном размер полипов уменьшился на 66,7%, а при использовании только рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ — на 33,4% ($p < 0,001$). Через 6 месяцев после применения иммуностропной терапии наблюдалось увеличение полипозной ткани на 10–20% по сравнению со значениями, которые были через 1 месяц. Через год размер полипов остался на уровне значений, полученных через 6 месяцев (таблица 9). При применении ИНГКС в течение месяца наблюдений изменения объема полипозной ткани не наблюдали вовсе. Через 6 месяцев и год размер полипов уменьшился на 10–20%.

Таблица 9. Динамика клинических показателей у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом + бронхиальная астма на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ и интерферон $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофан и интраназального глюкокортикостероида (Me (Q1; Q3))

Показатель	Интерферон $\alpha 2b$ (n=31)	Интерферон $\alpha 2b$ + γ -D- глутамил -L-триптофан (n=31)	Интраназальный глюкокортикостероид (n=31)	p(ДА)
Размер полипов (баллы)				
До лечения	3 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 4)	0,28
Через 1 мес	2 (2; 2)	1 (1; 2)	4 (3; 4)	<0,001
Через 6 мес	2 (1; 2)	2 (1; 2)	3 (2; 4)	<0,001
Через 1 год	2 (1; 3)	2 (1; 2)	3 (2; 4)	<0,001
Затруднение носового дыхания (баллы)				
До лечения	69 (53; 76)	73 (62; 84)	69 (53; 76)	0,19
Через 1 мес	13 (9; 18)	17 (10; 23)	58 (49; 68)	0,001
Через 6 мес	18 (12; 25)	22 (15; 28)	30 (25; 36)	0,04
Через 1 год	21 (16; 34)	21 (16; 32)	29 (21; 34)	0,25
Отечность слизистой оболочки носа (баллы)				
До лечения	3 (2; 4)	3 (2; 3)	3(2; 4)	0,99
Через 1 мес	1 (0; 2)	1 (0; 1)	2 (2; 3)	<0,001
Через 6 мес	1 (0; 2)	1 (0; 1)	2 (2; 2)	<0,001
Через 1 год	1 (0; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	<0,001
Примечание. p(ДА) — значимость рангового дисперсионного анализа для независимых групп по Краскелу–Уоллису.				

Затруднение носового дыхания и отечность слизистой оболочки полости носа через месяц после лечения снизились практически одинаково на 70–80% ($p < 0,001$) при применении как рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$, так и его сочетания с γ -D-глутамил-L-триптофаном. Полученный результат сохранялся в течение года. Применение ИНГКС через месяц не способствовало улучшению носового дыхания, через 6 месяцев носовое дыхание улучшилось на 40–50% и сохранялось в течение года. Отечность слизистой оболочки полости носа уменьшилась при применении всех видов терапии, но более выражено при использовании иммуностропных средств (см. таблицу 9).

Таким образом, рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном является патогенетически обоснованным средством консервативного лечения больных ХПРС. Позитивный лечебный эффект выражался уменьшением объема полипозной ткани, улучшением носового дыхания, снижением отека слизистой оболочки полости носа в течение года. В связи с этим дальнейшая оптимизация консервативного иммуностропного лечения ХПРС+БА на основе рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном должна базироваться на включении в лечебный процесс дополнительных курсов введения указанных препаратов и

динамической оценке изменений симптомов заболевания на более продолжительных сроках наблюдений.

Обоснован лечебно-диагностический подход, маршрутизация пациентов и апробированы 4 композиции лекарственных средств на основе иммуностропных препаратов для профилактики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП (рисунок 10, таблица 10).

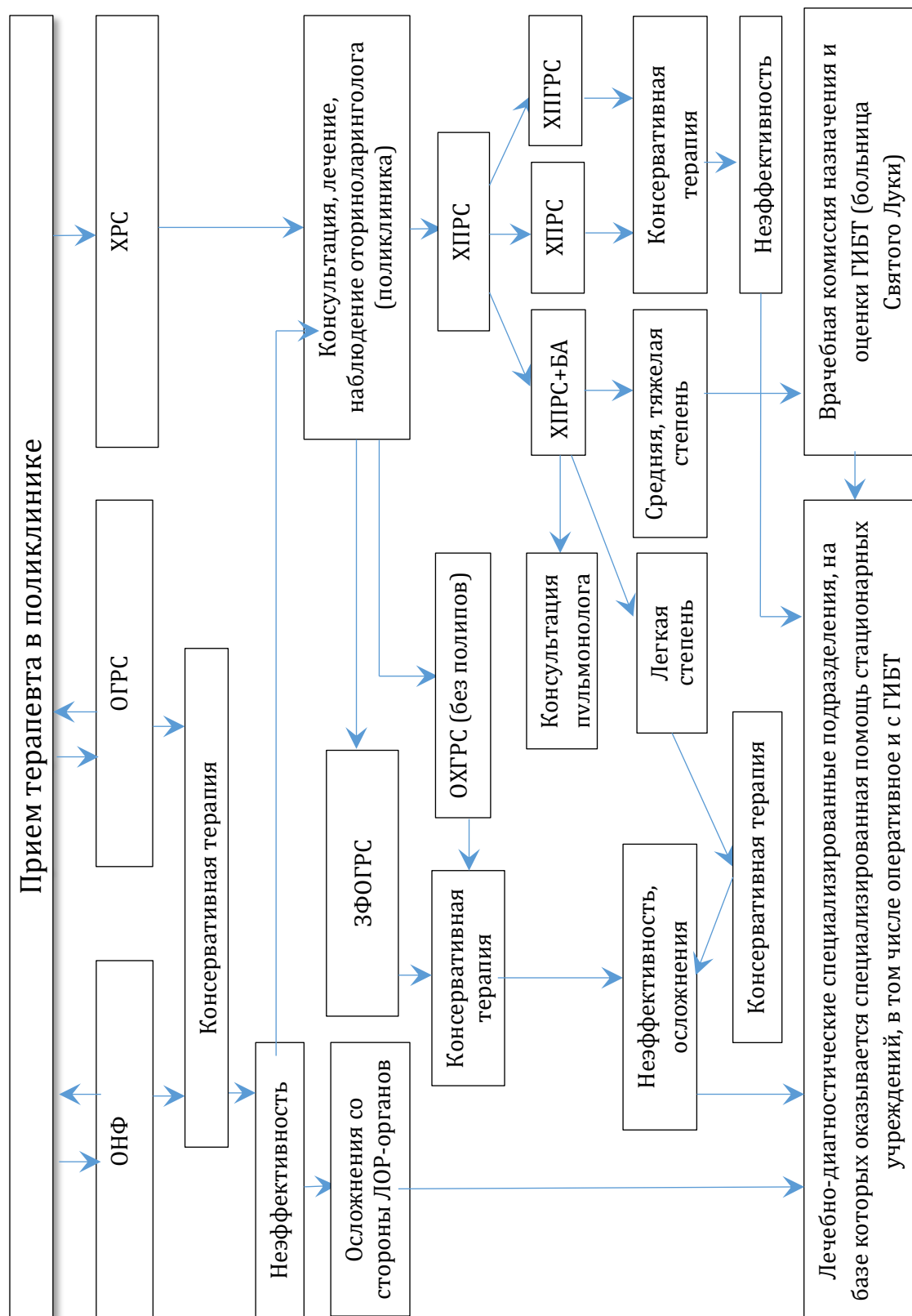


Рисунок 10 — Маршрутизация пациентов

Проведена оценка противовирусной активности комбинированного препарата «Композиция 1» на основе клеточных технологий (см. таблицу 10). Выполнено сравнение активности комбинированного препарата интерферона $\alpha 2b$ и гамма-D-глутаминил-L-триптофана («Бестима») в жидкой лекарственной форме, полученного *in vitro*, в тесте противовирусной активности с препаратом интерферон-альфа (патент РФ № 2672861 от 20.11.2018 г.). Проведена клиническая апробация применения «Композиции 1» у пациентов, страдающих ХПРС+БА, «Композиции 2» (см. таблицу 10) у пациентов, страдающих ОНФ, применения иммуностропного средства «Глюкаферон» в комплексном лечении пациентов с ОГРС и новой коронавирусной инфекции (Ковид-19), иммуностропного средства, содержащего IL-1 β , у пациентов с ОХГРС.

Оценка эффективности предлагаемых композиций показала, что введение иммуностропных препаратов в схемы лечения заболеваний ВДП статистически значимо повышает вероятность эффективности лечения: при ОНФ — в 7,4 раза, при ОГРС — в 1,8 раза, при ЗФОГРС — в 10,3 раза, при ОХГРС — в 55 раз, а при ХПРС+БА — в 2,8 раза (рисунок 11).

Таким образом, при всех проанализированных вариантах лечения пациентов с острым и хроническим воспалением ВДП включение разработанных композиций иммуностропных средств в стандартную терапию дало возможность многократно повысить эффективность лечения по сравнению со стандартными схемами и позволяет рекомендовать их внедрение в клиническую практику на всех уровнях оказания медицинской помощи по профилю «оториноларингология».

Таблица 10. Состав комбинированных препаратов для инъекционного и капельного применения «Композиция 1», «Композиция 2», «Глюкаферон», «Беталейкин»

Компоненты	Доза	Единица измерения
«Композиция 1»		
Интерферон $\alpha 2b$	10 000	МЕ
γ -D-глутаминил-L-триптофан	0,01–10,0	мг
Полиглюкин	0,5 (0,05–20,0)	мг/мл
ЭДТА	0,001 (0,0001–0,1)	М
Твин-20	0,01 (0,01–5,5)	%
Натрия фосфат двуосновный безводный	1,8 (0,9–8,0)	мг/мл
Натрия фосфат одноосновный моногидрат	1,3 (0,7–6,5)	мг/мл
Натрий хлористый	7,5 (0,5–7,5)	мг/мл
«Композиция 2»		
Интерферон $\alpha 2b$	10 000–1 0000 000	МЕ
γ -D-глутаминил-L-триптофан	0,01–10,0	мг
Полиглюкин	0,5 (0,05–20,0)	мг/мл
ЭДТА	0,001 (0,0001–0,1)	М
Твин-20	0,01 (0,01–5,5)	%
Натрия фосфат двуосновный безводный	1,8 (0,9–8,0)	мг/мл
Натрия фосфат одноосновный моногидрат	1,3 (0,7–6,5)	мг/мл
Натрий хлористый	7,5 (0,5–7,5)	мг/мл
Бензалконий хлорид	0,005 (0,001–0,04)	%
Азот	остальное	
«Глюкаферон»		
Янтарная кислота	100,0	мг
Рутин	40,0	мг
Экстракт гриба вешенки	25,0	мг
Экстракт гриба рейши	25,0	мг
Бромелаин	8,0	мг
Стеарат кальция	5,0	мг
«Колотекс Бета»		
Рекомбинантный IL-1 β	50	нг
Димексид (диметилсульфоксид)	20	мг
Альгинат натрия	20–40	мг
Вода дистиллированная	достаточное количество для получения 1 г гидрогеля	

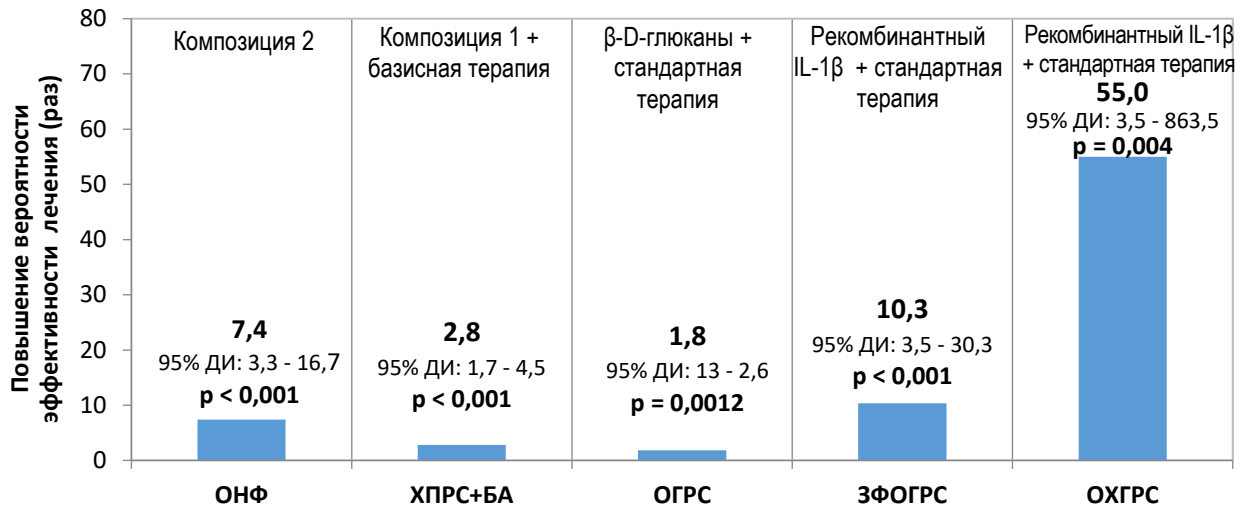


Рисунок 11 — Взаимосвязь положительных эффектов лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей с применением иммуномодулирующих препаратов

ВЫВОДЫ

1. Особенность функционального состояния мукозального иммунитета полости носа при острых воспалительных процессах (ОНФ, ОГРС) проявляется изменением баланса в тандеме IL-1Ra/IL-1 β с преобладанием провоспалительного цитокина IL-1 β , гиперактивацией нейтрофильных гранулоцитов в виде дегрануляции и нетоза, смещением равновесия в тиодисульфидной системе, с превалированием дисульфидных групп не более чем на 30%, увеличением в риноцитограмме количества эпителиальных клеток цилиндрического эпителия 2 и 3 степени деструкции.

2. При затяжной форме острого гнойного риносинусита и обострении хронического гнойного риносинусита выявлено нарушение баланса в тандеме IL-1Ra/IL-1 β с преобладанием противовоспалительного цитокина IL-1Ra, истощением антимикробной активности нейтрофильных гранулоцитов, смещением равновесия в тиодисульфидной системе с превалированием дисульфидных групп не более чем на 50%, увеличением в риноцитограмме количества эпителиальных клеток цилиндрического эпителия 3 и 4 степени деструкции.

3. Для выбора и применения различных классов иммуномодулирующих средств необходимо учитывать форму воспалительной реакции и потенциальную направленность ее изменений на фоне лечения. При острых воспалительных процессах, таких как острый назофарингит и острый гнойный риносинусит показано применение препаратов, оптимизирующих реакции врожденного иммунитета, при затяжных и хронических процессах – оказывающих локальное иммунозаместительное и иммуностимулирующее действие.

4. Введение в схемы лечения пациентов с острым назофарингитом средств, способствующих оптимизации активности врожденного иммунитета (интраназальное введение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном или пероральное применение препарата, содержащего β -D-глюканы), значительно сокращало длительность заболевания по сравнению с общепринятой терапией на 2–3 дня, способствовало восстановлению показателей мукозального иммунитета и цитологическому подтверждению репарации эпителиальных клеток.

5. Пероральное применение β -D-глюканов в комплексном лечении острого гнойного риносинусита позволило сократить длительность заболевания по сравнению с общепринятой терапией на 2–3 дня, восстановить измененные показатели мукозального иммунитета и репарацию эпителиальных клеток. Эффективность лечения увеличилась в 1,8 раза.

6. Усовершенствованный способ введения рекомбинантного IL-1 β в верхнечелюстные пазухи пациентов с ЗФОГРС и ОХГРС позволяет достичь клинического

улучшения по завершению курса терапии. Вероятность эффективности лечения с использованием нового способа введения рекомбинантного IL-1 β увеличилась более чем в 10 раз по сравнению со стандартной терапией.

7. Анализ функционального состояния мукозального иммунитета полости носа при полипозном риносинусите позволил выявить особенности патогенеза ХПРС+БА, характеризующегося выраженным увеличением концентраций провоспалительного цитокина IL-1 β , увеличением количества эпителиальных клеток 3 и 4 степени деструкции с явлениями метаплазии, выраженной эозинофильной и плазмоцитарной инфильтрацией, что позволило определить T2-тип иммунного ответа и обосновать принципиально новый способ консервативной иммунотропной терапии ХПРС+БА, состоящей из рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-глутамил-L-триптофана (патент РФ № 2672861 от 20.11.2018 г., патент РФ № 2789513 от 06.02.2023 г.).

8. Предложенный способ консервативного лечения полипозного риносинусита, осложненного бронхиальной астмой, путем введения в полипозную ткань композиции, состоящей из рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и пептида γ -D-глутамил-L-триптофана, позволил через 1 месяц уменьшить объем полипозной ткани на 70%, а также снизить количество выделений из носа и улучшить носовое дыхание. Позитивные клинические результаты сопровождалось снижением уровня IL-1 β и увеличением IL-1Ra, нормализацией функциональной активности нейтрофилов, снижением показателей оксидативного стресса, уменьшением межтканевого отека и инфильтрации подэпителиальной и периваскулярной областей эозинофилами и плазмócитами.

9. При всех вариантах лечения пациентов с различными формами воспаления ВДП использование разработанного лечебно-диагностического подхода и композиций иммунотропных средств совместно со стандартным лечением позволило повысить эффективность лечения по сравнению со стандартными схемами на фоне отсутствия нежелательных явлений и рекомендовать их внедрение в клиническую практику на всех уровнях оказания медицинской помощи по профилю «оториноларингология».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях амбулаторной помощи при ОНФ применять интерферон $\alpha 2b$ по 1,0 мл в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 7 дней или перорально иммунотропное средство, содержащее β -D-глюкан («Глюкаферон»), по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 7 дней.

2. В условиях амбулаторной и стационарной помощи при ОГРС в стандартные схемы лечения включать иммунотропное средство, содержащее β -D-глюкан («Глюкаферон»), по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 10 дней.

3. В условиях стационарной помощи при ЗФОГРС и ОХГРС в стандартные схемы лечения включать введение в верхнечелюстные пазухи рекомбинантного 0,5 мкг IL-1 β («Колетекс-Бета») в виде геля (10 г) через день, всего 5 введений, после предварительного промывания верхнечелюстных пазух физиологическим раствором через день (всего пять введений).

4. В условиях стационарной помощи для консервативной терапии ХПРС целесообразно введение в полипозную ткань: рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 10^6 МЕ и пептидного препарата «Бестим» (γ -D-глутамин-L-триптофан) по 0,1 мг через 1 день (всего пять инъекций).

5. При оценке мукозального иммунитета необходимо учитывать метод, позволяющий расширить представление об окислительно-восстановительном потенциале слизистой оболочки носа с помощью тиолдисульфидного коэффициента (патент РФ № 2431834 от 20.10.11). Значения тиолдисульфидного коэффициента меньше $3,47 \pm 0,26$ являются неблагоприятным признаком, указывающим на развитие оксидативного стресса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие научные исследования для повышения эффективности лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей должны осуществляться в направлении усовершенствования средств доставки действующих веществ в ткани, разработки неинвазивных способов введения лекарственных средств и композиций разных классов иммуностропных средств (мази, гели, спреи), способствующих большей степени аффинности, уменьшению побочных эффектов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Безрукова, Е.В. Особенности течения хронического полипозного риносинусита в различных возрастных группах / Е.В. Безрукова, О.Г. Стародубцев // Российская оториноларингология. — 2009. — № 1 (38). — С. 42–47.
2. Безрукова, Е.В. Способ оценки эффективности лечения больных хроническими риносинуситами / Е.В. Безрукова, Л.А. Белозерова, А.Н. Пашинин // Российская оториноларингология. — 2010. — № 2. — С. 230–236.
3. Цитологические изменения слизистой оболочки полости носа при риносинуситах / Е.В. Безрукова, Н.М. Хмельницкая, О.В. Калашникова, М.И. Абсаямова // Российская оториноларингология. — 2010. — № 6 (49). — С. 3–9.
4. Безрукова, Е.В. Оценка качества жизни пациентов с патологией ЛОР органов / Е.В. Безрукова, Н.О. Григорьева // Российская оториноларингология. — 2011. — № 2 (51). — С. 41–46.
5. Безрукова, Е.В. Применение геля с рекомбинантным интерлейкином 1 бета в комплексной терапии гнойных риносинуситов / Е.В. Безрукова, А.С. Симбирцев // Российская оториноларингология. — 2011. — № 3 (52). — С. 14–20.
6. Безрукова, Е.В. Местное применение рекомбинантного интерлейкина-1 бета изменяет функциональную активность гранулоцитов слизистой оболочки носа при гнойных риносинуситах / Е.В. Безрукова, А.С. Симбирцев // Медицинская иммунология — 2011. — Т. 13, № 4–5. — С. 516–517.
7. Безрукова, Е.В. Тиолдисульфидное равновесие как интегральный критерий оценки эффективности иммунокорригирующего лечения при хронических гнойных риносинуситах / Е.В. Безрукова, Л.А. Белозерова, А.С. Симбирцев // Профилактическая и клиническая медицина. — 2011. — № 3 (40). — С. 66–70.
8. Карпов, А.А. Состояние слизистой оболочки полости носа у больных, страдающих целиакией / А.А. Карпов, Е.В. Безрукова, В.А. Воронов // Российская оториноларингология. — 2012. — № 1 (56). — С. 76–78.
9. Изучение уровня цитокинов в носовом секрете больных различными формами риносинусита / Е.В. Безрукова, А.С. Симбирцев, Е.В. Кондратьева, О.В. Калашникова // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 63–68.
10. Безрукова, Е.В. Оптимизация стандартной терапии острого гнойного риносинусита / Е.В. Безрукова, В.Г. Конусова, Е.В. Воробейчиков // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 58–59.
11. Безрукова, Е.В. Повышение эффективности антибактериальной терапии острого гнойного риносинусита / Е.В. Безрукова, В.Г. Конусова, Е.В. Воробейчиков // Российская оториноларингология. — 2013. — № 3 (64). — С. 10–15.
12. Безрукова, Е.В. Выявление зависимости между морфологическими изменениями в полипозной ткани и концентрацией некоторых цитокинов в носовом секрете / Е.В. Безрукова, Н.М. Хмельницкая // Российская оториноларингология. — 2013. — № 5 (66). — С. 14–19.
13. Безрукова, Е.В. Применение лизосомально-катионного теста для оценки эффективности комплексного лечения больных, страдающих гнойным

риносинуситом / Е.В. Безрукова, А.С. Симбирцев, Н.М. Хмельницкая // Цитокины и воспаление. — 2013. — Т. 12, № 1–2. — С. 137–143. – EDN RVTFTN.

14. Перспективы использования анализатора тиоловых антиоксидантов в клинической практике для оценки неспецифической резистентности организма при критических состояниях и для прогнозирования акушерских осложнений / Ю.С. Полушин, А.И. Левшанков, А.Н. Пашинин, Е.В. Безрукова [и др.] // Научное приборостроение. — 2013. — № 3. — С. 5–12.

15. Оптимизация интраоперационного удаления эозинофильно индуцированного содержимого околоносовых пазух с использованием местных антисептиков / М.А. Афлитонов, С.Ю. Наумов, Е.В. Безрукова, С.А. Артюшкин, Е.С. Наумов, К.В. Федюшкина // Цитокины и воспаление. — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 89.

16. Безрукова, Е.В. Результаты лечения больных хроническим полипозным риносинуситом иммунокорригирующими препаратами / Е.В. Безрукова, А.С. Симбирцев // Российский иммунологический журнал. — 2015. — Т. 9 (18), № 3 (1). — С. 23–24.

17. Безрукова, Е.В. Особенности морфогенеза кист верхнечелюстных пазух / Е.В. Безрукова, Н.М. Хмельницкая // Российская оториноларингология. — 2016. — № 3. — С. 39–43. – DOI 10.18692/1810-4800-2016-3-39-43. – EDN WAACTL.

18. Безрукова, Е.В. Применение иммунокорригирующей терапии в лечении острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей / Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, А.С. Симбирцев // Российский иммунологический журнал. — 2016. — Т. 10 (19), № 3. — С. 221–223. – EDN YVMUYJ.

19. Безрукова, Е.В. Современные аспекты иммунопатогенеза хронического полипозного риносинусита / Е.В. Безрукова, Н.М. Хмельницкая, М.А. Афлитонов // Российская оториноларингология. — 2017. — № 3 (88). — С. 16–23.

20. Морфологические изменения полипозной ткани больных хроническим полипозным риносинуситом на фоне локального применения интерферона $\alpha 2\beta$ и сочетания интерферона $\alpha 2\beta$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном / Е.В. Безрукова, Н.М. Хмельницкая, Е.В. Воробейчиков, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2019. — Т. 18, № 1–4. — С. 37–43.

21. Оценка тяжести хронического полипозного риносинусита на основе изменений концентрации цитокинов IL-1 β и IL-1RA в носовых секретах / Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, В.Г. Конусова, А.С. Симбирцев // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21, № 6. — С. 1155–1162. – DOI 10.15789/1563-0625-2019-6-1155-1162. – EDN DOQOUJ.

22. Применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ (Интерфераль) и γ -D-глутамил-L-триптофана (Бестим) для консервативного лечения хронического полипозного риносинусита / Е.В. Безрукова, В.Г. Конусова, Е.В. Воробейчиков, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2019. — Т. 18, № 1–4. — С. 97–103.

23. Исследование зависимости изменений концентраций цитокинов ИЛ-1RA и ИЛ-1 β в носовых секретах пациентов от применения иммунокорригирующих препаратов при хроническом полипозном риносинусите / Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, В.Г. Конусова [и др.] // Иммунология. — 2019. — Т. 40, № 5. — С. 5–10. – DOI 10.24411/0206-4952-2019-15001. – EDN LGKJJU.

24. Оценка изменений концентрации цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1RA в назальных секретах больных острым гнойным риносинуситом на фоне иммунокорригирующей терапии β -D глюкозамидами / Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, В.Г. Конусова [и др.] // Иммунология. — 2020. — Т. 41, № 3. — С. 227–234.

25. Сенсорная система воздушных сигналов / М.А. Афлитонов, С.Ю. Наумов, С.А. Артюшкин, Е.В. Безрукова // Биомедицинский журнал медлайн.ру. — 2021. — Т. 21. — С. 1165–1177.

26. Применение иммунопрепаратов для лечения острого вирусного назофарингита / Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, В.Г. Конусова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2021. — Т. 23, № 5. — С. 1153–1166. – DOI 10.15789/1563-0625-EOI-2300. – EDN HEVBIR.

27. Исследование локального воспалительного ответа при разных формах хронического ответа при разных формах хронического полипозного риносинусита/ Е.А. Варюшина, Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков [и др.] // Медицинская иммунология. — 2022. — Т. 24, № 3. — С. 621–636. – DOI 10.15789/1563-0625-SOL-2479. – EDN TXBLJE.

28. An Ultrastructural and Immunohistochemical Assessment of Polyposis Tissue in Chronic Polyposis Rhinosinusitis / A.N Gorshkov E.A. Varyushina, E.V. Bezrukova [et al.] // Cell and Tissue Biology. — 2023. — Vol. 17, No. 1. — P. 83–95. © Pleiades Publishing, Ltd., 2023. — DOI: 10.1134/S1990519X23010042 – EDN FUNLMA..

29. Frontal sinus approach in complicated Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: our experience / M.A. Aflitonov, A.V. Voronov, V.V. Dvoryanchikov, S.A. Artyushkin, E.V. Bezrukova // Caspian Journal of Internal Medicine. — 2023. — Vol. 14, No. 4. — P. 746–750. – EDN YYTJWF.

30. Безрукова, Е.В. Современные подходы к лечению хронического полипозного риносинусита / Е.В. Безрукова, Ю.В. Сухарева, Р.Ф. Галеев // Оториноларингология. Восточная Европа. — 2023. — Т. 13, № 2. — С. 171–179. – DOI 10.34883/PI.2023.13.2.029. – EDN MLTQUY.

31. Клиническая эффективность и механизм действия рекомбинантного IFN α -2b и IFN α -2b в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном при хроническом полипозном риносинусите с сопутствующей бронхиальной астмой / Е.В. Безрукова, Е.А. Варюшина, М.А. Афлитонов [и др.] // Медицинская иммунология. — 2024. — Т. 26, № 4. — С. 861–872. . – DOI 10.15789/1563-0625-CEA-16692. – EDN XYRZWJ.

32. Влияние топических лекарственных средств на локальные концентрации IL-5 и мометазона фуората при хроническом полипозном риносинусите / М.А. Афлитонов, Е.Г. Стрельникова, Е.В. Безрукова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2024. — Т. 26, № 2. — С. 379–388. – DOI 10.15789/1563-0625-TEO-2646. – EDN JSAZQC.

33. Оценка фармакокинетики экспериментальной комбинированной формы IFN α и IFN γ при интраназальном применении // Э.В. Кравченко, Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, Н.В. Скворцов // Медицинская иммунология. — 2024. — Т. 26, № 5. — С. 953–960. – DOI 10.15789/1563-0625-EOT-16823.

34. Патент № 2431834 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ оценки эффективности лечения больных хроническими заболеваниями носа и придаточных пазух носа: 2010113182/15, заявлено 25.05.2010: опубликовано 20.10.2011 / Пашинин А.Н., Белозерова Л.А., Безрукова Е.В.; патентообладатель: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». — 11 с.: ил.

35. Патент РФ № 2672861 Российская Федерация, МПК A61K 38/05 (2006.01), A61K 38/21 (2006.01), A61K 47/00 (2006.01), A61K 9/20 (2006.01). Композиция на основе интерферона I или III типа и гамма-D-глутаминил-L-триптофана для профилактики и лечения инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний (варианты): № 2014144243: заявлено 31.10.2014: опубликовано 20.10.2011 / Безрукова Е.В., Духовлинов И.В., Ищенко А.М., Кадыков А.Л., Колобов А.А., Петров А.В., Симбирцев А.С.; правообладатель: Общество с ограниченной ответственностью «Эксифарм» (ООО «Эксифарм») (RU). — 19 с.: ил.

36. Патент № 2789513 C1 Российская Федерация, МПК A61K 9/12 (2006.01), A61K 38/21 (2006.01), A61K 47/12 (2006.01), A61K 47/20 (2006.01), A61K 47/36 (2006.01), A61P 11/00 (2006.01). Интерферонсодержащая композиция для лечения хронических

заболеваний верхних дыхательных путей: № 2022113895: заявлено 24.05.2022: опубликовано 06.02.2023 / Кравченко Э.В., Скворцов Н.В., Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Симбирцев А.С.; правообладатель: Кравченко Э.В., Скворцов Н.В., Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Симбирцев А.С. — 20 с.: ил.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА— бронхиальная астма
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
ВДП — верхние дыхательные пути
ЗФОГРС — затяжная форма острого гнойного риносинусита
ИНГКС — интраназальные глюкокортикостероиды
ИЦК — индекс цитолиза клеток
ОГРС — острый гнойный риносинусит
ОНФ — острый назофарингит
ОХГРС — обострение хронического гнойного риносинусита
СПД — средний показатель деструкции
СЦК — средний цитохимический коэффициент
ТДК — тиолдисульфидный коэффициент
ХГРС — хронический гнойный риносинусит
ХПГРС — хронический полипозно-гнойный риносинусит
ХПРС — хронический полипозный риносинусит
ХПРС+БА — хронический полипозный риносинусит с сопутствующей бронхиальной астмой
IL-1Ra — рецепторный антагонист IL-1
IL-1 β — интерлейкин-1 бета
TLR — толл-подобные рецепторы

Безрукова, Е.В. Иммуотропная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей : автореф. дис... д-ра мед. наук : 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология. — СПб., 2025. — 38 с.

Подписано в печать 20. 03. 2025 г. Формат бумаги 60×84/16
Бумага офсетная. 1.0 усл. печ. л. Тираж 100 экз.
Печать цифровая, Заказ № ____