

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

Безрукова Е.В.¹, Варюшина Е.А.², Афлитонов М.А.³,
Артюшкин С.А.¹, Симбирцев А.С.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»,
Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального
медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Известные методы лечения хронического полипозного риносинусита не оказывают существенного влияния на прогрессивный характер течения заболевания. В последнее время проводится разработка и внедрение антицитокиновой терапии. Однако высокая стоимость препаратов и сложность их производства делает необходимостью поиск других средств, обладающих схожими механизмами действия. Такими иммуномодулирующими препаратами могут быть рекомбинантный IFN α -2b и дипептид γ -D-глутамил-L-триптофан. Цель исследования — изучение механизма действия и оценка эффективности локального применения IFN α -2b и γ -D-глутамил-L-триптофана при полипозном риносинусите с сопутствующей бронхиальной астмой. Пациентам первой группы (31 человек) в течение пяти дней в полипозную ткань вводили IFN α -2b в дозе 1 млн ЕД. Пациентам второй группы (31 человек) в течение пяти дней в полипозную ткань вводили IFN α -2b в дозе 1 млн ЕД и γ -D-глутамил-L-триптофаном в дозе 0,1 мг. Пациенты наблюдались в течение года. До лечения, через 1, 6 и 12 месяцев выполняли цитологическое исследование слизистой оболочки носа с определением среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиоцитов, среднего цитохимического коэффициента

Адрес для переписки:

Безрукова Евгения Валерьевна
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
195067, Россия, Санкт-Петербург,
Пискаревский пр., 47.
Тел.: 8 (921) 759-07-88.
E-mail: ban_@mail.ru

Address for correspondence:

Evgeniya V. Bezrukova
I. Mechnikov North-Western State Medical University
47 Piskarevsky Ave
St. Petersburg
195067 Russian Federation
Phone: +7 (921) 759-07-88.
E-mail: ban_@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Безрукова, Е.А. Варюшина, М.А. Афлитонов,
С.А. Артюшкин, А.С. Симбирцев «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»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 4.
С. 861-872. doi: 10.15789/1563-0625-CEA-16692

© Безрукова Е.В. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Bezrukova, E.A. Varyushina, M.A. Aflitonov,
S.A. Artyushkin, A.S. Simbirtsev "Clinical efficacy and
mechanism-of-action of recombinant IFN α -2b, and IFN α -2b
in combination with γ -D-glutamyl-L-tryptophan, in chronic
polypous rhinosinusitis with comorbid bronchial asthma",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2024, Vol. 26, no. 4, pp. 861-872.
doi: 10.15789/1563-0625-CEA-16692

© Bezrukova E.V. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CEA-16692

ента, оценку состояния тиол-дисульфидной системы слизистой оболочки носа, анализировали клинические симптомы (размер полипозной ткани, затруднение носового дыхания, отечность слизистой оболочки носа), также до лечения и через 1 месяц после проведения иммуотропного лечения была выполнена биопсия полипозной ткани с анализом морфологических изменений. Локальное введение в полипозную ткань IFN α -2b и сочетания IFN α -2b с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном вызывает снижение активности T2 воспаления, что подтверждается морфологическими изменениями слизистой оболочки полипозной ткани: уменьшение межклеточного отека, уплотнение ткани, снижение числа лимфоцитов, эозинофилов, плазмоцитов, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки полипозной ткани. Через месяц после проведенной терапии размер полипозной ткани уменьшился, причем при применении рекомбинантного IFN α -2b в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном размер полипов уменьшился примерно на 70%, а применение только рекомбинантного IFN α -2b на 40%. Через 6 месяцев наблюдалось увеличение полипозной ткани на 10-20% по сравнению со значениями, которые были через 1 месяц. Через год рост полипов остался на уровне значений, полученных через 6 месяцев. Применение как IFN α -2b, так и сочетания IFN α -2b с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном является патогенетически обоснованным лечением полипозного риносинусита, что позволяет его использовать в качестве консервативной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: рекомбинантный IFN α -2b, γ -D-глутамил-L-триптофан, хронический полипозный риносинусит, бронхиальная астма, средний цитохимический коэффициент, тиолдисульфидный коэффициент, средний показатель деструкции, индекс цитолиза клеток

CLINICAL EFFICACY AND MECHANISM-OF-ACTION OF RECOMBINANT IFN α -2b, AND IFN α -2b IN COMBINATION WITH γ -D-GLUTAMYL-L-TRYPTOPHAN, IN CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS WITH COMORBID BRONCHIAL ASTHMA

Bezrukova E.V.^a, Varyushina E.A.^b, Aflitonov M.A.^c, Artyushkin S.A.^a, Simbirtsev A.S.^d

^a I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

^c Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

^d State Research Institute of High Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Known methods of treating chronic polypous rhinosinusitis do not have a significant effect on the progressive nature of the disease. Recently, anticytokine therapy has been developed and introduced. However, the high cost of drugs and the complexity of their production make it necessary to search for other drugs with similar mechanisms of action. Such immunotropic drugs can be recombinant IFN α -2b and the γ -D-glutamyl-L-tryptophan. The aim of the study is to study the mechanism of action and evaluate the effectiveness of local application of IFN α -2b and γ -D-glutamyl-L-tryptophan in chronic polypous rhinosinusitis with concomitant bronchial asthma. Patients of the first group (31 people) were injected with IFN α -2b at a dose of 1 million units into the polypous tissue for five days. Patients of the second group (31 people) were injected with IFN α -2b at a dose of 1 million units and γ -D-glutamyl-L-tryptophan at a dose of 0.1 mg into the polypous tissue for five days. Patients were observed for a year. Before treatment and 1 month after treatment, a biopsy of polypous tissue was performed with analysis of morphological changes. Local administration of IFN α -2b and its combination with the γ -D-glutamyl-L-tryptophan into polypous tissue causes a decrease in the activity of T2 inflammation: decreased intercellular edema, tissue compaction, decreased the number of lymphocytes, eosinophils,

plasma cells infiltrating the mucous membrane of polypous tissue. An analysis of the study results based on an assessment of the size of polyps showed that a month after therapy, the size of the polyps decreased, and when using IFN α -2b with γ -D-glutamyl-L-tryptophan, the size of the polyps decreased by approximately 70%, and the use only recombinant IFN α -2b by 40%. After 6 months, there was an increase in polyp tissue by 10-20% compared to the values after 1 month. After a year, the growth of polyps remained at the level of the values obtained after 6 months. The use of both IFN α -2b, and its combination with the γ -D-glutamyl-L-tryptophan, is a pathogenetically substantiated method of treating chronic polyposis rhinosinusitis, which allows its use as a conservative therapy for this disease.

Keywords: recombinant IFN α -2b, γ -D-glutamyl-L-tryptophan, chronic polypous rhinosinusitis, bronchial asthma, average cytochemical coefficient, thiol disulfide coefficient, average destruction index, cell cytolysis index

Список использованных сокращений

ИЦК — индекс цитолиза клеток; СПД — средний показатель деструкции; СЦК — средний цитохимический показатель катионных белков; ТДК — тиолдисульфидный коэффициент; ХПРС — хронический полипозный риносинусит; ХПРС + БА — хронический полипозный риносинусит с бронхиальной астмой; IL — интерлейкин; TARC — тимус-ассоциированный регуляторный хемокин; ILC2 — лимфоидные клетки врожденного иммунитета второго типа; IFN — интерферон; TGF- β — трансформирующий фактор роста.

Введение

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) определяется как хронический риносинусит с эндоскопически подтвержденными назальными полипами. Полипы представляют собой отечные воспалительные разрастания эпителия слизистой оболочки околоносовых пазух, которые проникают в полость носа через соустья пазух, тем самым затрудняя носовое дыхание пациента. По различным оценкам, распространенность ХПРС в мире составляет 2-4%. В России, по данным эпидемиологических исследований, количество таких пациентов может составлять около 1 млн 500 тыс. человек [3, 4, 7].

Согласно современным представлениям, ХПРС считается системным заболеванием, возникающим вследствие сложных взаимодействий между факторами со стороны организма пациента (функциональные и структурные нарушения эпителиальных белков, недостаточность защитных протеаз, антимикробных белков, нарушение переноса ионов, воды, гормональные изменения) и факторами окружающей среды (микробы, вирусы, грибы, поллютанты). Вышеописанные факторы приводят к активации иммунного ответа и развитию хронической воспалительной реакции [1].

Воспалительный процесс при ХПРС часто ассоциирован с Т2-иммунным ответом, протекающим по эозинофильному типу (Т2-ХПРС) [1, 8, 11, 13]. Как правило, пациенты с Т2-ХПРС страдают бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом, аллергическим дерматитом или аспирином-индуцированными респираторными заболеваниями. У пациентов с Т2-ХПРС в тканях полипов нередко обнаруживаются повышенные, по сравнению со здоровой популяцией, уровни цитокинов и хемокинов, представляющих медиаторы Т2-воспаления — интерлейкин-4 (IL-4), IL-5, IL-13, эотаксин-3 и тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC). Кроме того, у них также регистрируется увеличение количества клеток, характерных для Т2-воспаления, — лимфоидных клеток врожденного иммунитета второго типа (ILC2), эозинофилов, тучных клеток и M2-макрофагов [8, 12].

Стандартная терапия ХПРС основана на местном или системном использовании кортикостероидов, антибиотиков, эндоскопической хирургии пазух [5]. Однако применение этих методов лечения не оказывает существенного влияния на прогрессивный характер течения ХПРС.

В последнее время разработка и внедрение консервативного лечения Т2-ХПРС проводится в области антицитокиновой терапии [2, 11]. Однако высокая стоимость и сложность производства делает необходимостью поиск других средств, обладающих схожими механизмами действия. Одним из способов снижения выраженности длительного локального воспалительного процесса является применение различных классов иммуномодулирующих препаратов [10, 15]. Такими препаратами могут стать цитокины, в частности IFN и дипептид γ -D-глутамил-L-триптофан. Вместе с тем, механизм их действия у больных ХПРС недостаточно изучен.

Основанием применения рекомбинантного IFN α -2b для терапии ХПРС является не толь-

ко его известная антипролиферативная активность, но и выраженное иммуномодулирующее действие. Известно, что интерферон- α (IFN α) переключает T2 путь иммунного ответа на T1 за счет ингибирования фактора транскрипции GATA-3 [10]. Sousa J.C. и соавт. обнаружили, что воздействие IFN α на культуры клеток эозинофильных полипов значительно снижает концентрацию IL-4 в тканях [15]. В другом исследовании было показано, что IFN α ингибирует экспрессию генов IL-5, IL-13 [13]. Кроме того, под влиянием IFN α значительно увеличивается уровень цитокинов Th1-профиля: IL-10, IFN γ и IL-6 [15]. Как было продемонстрировано ранее, γ -D-глутамил-L-триптофана обладает стимулирующей активностью по отношению к реакциям клеточного и гуморального иммунитета, процессам регенерации клеток и улучшения клеточного метаболизма, нормализации количества Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношений [6]. Данные свойства γ -D-глутамил-L-триптофана послужили основанием для его применения в терапии ХПРС. Однако клиническая эффективность данных препаратов при хроническом полипозном процессе ранее не изучалась.

В связи с этим **целью нашего исследования** является изучение механизма действия и оценка эффективности локального применения рекомбинантного IFN α -2b и γ -D-глутамил-L-триптофана при ХПРС в сочетании с бронхиальной астмой.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 62 пациента в возрасте от 18 и старше с диагнозом ХПРС в сочетании с бронхиальной астмой (ХПРС+БА). Со всеми пациентами было подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты были разделены на две группы. Первой группе (31 человек) в течение пяти дней в полипозную ткань вводили IFN α -2b в дозе 1 млн ЕД. Пациентам второй группы (31 человек) в течение пяти дней в полипозную ткань вводили IFN α -2b в дозе 1 млн ЕД и γ -D-глутамил-L-триптофан в дозе 0,1 мг. Пациенты наблюдались в течение года. До лечения, через 1, 6 и 12 месяцев выполняли цитологическое исследование слизистой оболочки носа и проводили оценку состояния тиол-дисульфидной системы слизистой оболочки носа. До лечения и через 1 месяц после проведения иммуномодулирующего лечения была выполнена биопсия полипозной ткани. Биопсийный материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина с последующим заключением в парафиновые блоки. Па-

рафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азур-эозином II и пикрофуксином по Ван Гизону. Микроскопию срезов проводили под микроскопом (Leika M320) при увеличении $\times 125$, $\times 250$, $\times 400$. В срезах оценивали качественный и количественный состав воспалительного инфильтрата в пяти полях зрения с анализом значений медиан и квартилей (Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)).

Носовой секрет со слизистой оболочки нижней носовой раковины собирали цитологической щеточкой и наносили на предметные стекла. После фиксации метанолом мазки окрашивали по Романовскому–Гимза. Для определения биоцидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа мазки высушивали, фиксировали спиртом и окрашивали спиртовым раствором прочного зеленого и азуром II. Микроскопию мазков проводили под световым микроскопом (Leika M320) с использованием масляной иммерсии при увеличении $\times 1000$ (окуляр 10 $\times$ объектив 100). Степень деструкции эпителиальных клеток оценивали согласно классификации Л.А. Матвеевой (1986). В исследовании использовали 2 параметра, характеризующего структурные нарушения реснитчатых клеток: средний показатель деструкции (СПД) и индекса цитолиза клеток (ИЦК). Содержание катионных белков в гранулоцитах определяли полуколичественным способом по формуле: $СЦК = (3a + 2b + 1c + 0r) / n$ (4), где: СЦК – средний цитохимический показатель катионных белков: а – гранулы занимают всю цитоплазму клетки, б – гранулы занимают $\frac{3}{4}$ части цитоплазмы, в – единичные гранулы, г – отсутствие гранул, n – количество подсчитанных клеток в препарате.

Антиоксидантный статус оценивали по содержанию сульфгидрильных (-SH-) и дисульфидных (-S-S-) групп в назальных секретах с помощью амперометрического титрования нитратом серебра по I. Kolthoff и W. Harris, модифицированного В.В. Соколовским (1996). Определение выполняли на анализаторе тиоловых антиоксидантов («АТА-1»). Количественной характеристикой соотношения -SH/-SS- является тиолдисульфидный коэффициент – ТДК. Для определения референтных значений изучаемых показателей СПД, ИЦК, СЦК, ТДК были получены мазки и назальные секреты от практически здоровых людей (38 человек).

При клиническом обследовании выраженность отека носовых раковин оценивали в баллах: 0 баллов – отсутствие отека нижних и средних носовых раковин, 1 балл – закрытие 1/3 просвета общего носового хода, 2 балла – закрытие половины просвета общего носового хода и 3 бал-

ла — полное закрытие просвета общего носового хода [7, 8]. Объем полипозной ткани выражали в баллах: 0 баллов — отсутствие полипов, 1 балл — полипы в среднем носовом ходе, 2 балла — полипы выходят за пределы среднего носового хода, 3 балла — полипы выходят за пределы среднего носового хода, но не блокируют общий носовой ход, 4 балла — полипы полностью закрывают носовой ход (баллы с одной и другой половины носа суммировались) [8]. Для оценки симптома затруднение носового дыхания использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), предложенную Европейским обществом ринологов в согласительном документе EPOS 2020.

Анализ результатов проводили с помощью методов описательной статистики, однофакторного рангового дисперсионного анализа по Краскелу—Уоллису (для независимых групп) и по Фридману (для зависимых переменных).

Результаты и обсуждение

На основе цитологического метода исследования были получены следующие результаты. До лечения СПД и ИЦК однородно ($p = 0,54$ и $p = 0,08$) статистически значимо снижен в обеих группах по сравнению со значениями практически здоровых людей ($p < 0,001$). На фоне местного применения рекомбинантного IFN α -2b и его сочетания с γ -D-глутамил-L-триптофаном через 1 месяц наблюдалось снижение показателей деструкции эпителиальных клеток слизистой оболочки носа (рис. 1А). При этом СПД достиг уровня практически здоровых лиц ($p = 0,40$ и $p = 0,21$). ИЦК значимо снизился в обеих группах и достиг уровня здоровых лиц в случае применения сочетания рекомбинантного IFN α -2b с γ -D-глутамил-L-триптофаном $p = 0,34$ (рис. 1Б).

При изучении влияния препаратов на состояние нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа, продемонстрировано (рис. 1Г), что до лечения наблюдали однородное снижение СЦК нейтрофилов ($p = 0,90$). Через месяц после проведенной терапии было получено значимое увеличение СЦК ($p < 0,001$) в обеих группах, причем применение рекомбинантного IFN α -2b в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало достижению уровня значений практически здоровых лиц. Через 6 месяцев СЦК снизился примерно на 14% и через год значения вернулись к исходному уровню.

До лечения у пациентов обеих групп выявлено однородное ($p = 0,59$) статистически значимое снижение ТДК по сравнению со значениями практически здоровых лиц ($p < 0,001$). В результате применения иммунотропной терапии

выявлено значимое увеличение ТДК через месяц наблюдения в обеих группах, это означает уравнивание окислительных и восстановительных процессов и позволяет говорить об антиоксидантных свойствах изучаемых препаратов (рис. 1В). Однако стоит отметить, что ТДК не достиг уровня практически здоровых людей, что связано, вероятно, с небольшой продолжительностью применения данного лечения, что не позволило в полной мере вывести слизистую оболочку из состояния хронического оксидативного стресса. Так же как и другие показатели, ТДК через 6 месяцев и через год снизился, однако уровня до лечения не достиг.

Исследование морфологических изменений полипозной ткани после введения в нее иммунотропных средств показало следующие результаты. До лечения полипозная ткань характеризовалась дистрофическими изменениями покровного эпителия различной степени выраженности. Начальные дистрофические изменения проявлялись нечеткостью апикальной поверхности эпителиоцитов. В других участках слизистой оболочки наблюдали более глубокие изменения: отрыв апикальной поверхности реснитчатых клеток, их полное отторжение с сохранением только одного ряда базальных клеток с формированием «голых ядер», вплоть до полного отрыва клеток эпителия и оголения базальной мембраны. В собственном слое слизистой оболочки выявляли изменения, характерные для длительно текущего воспалительного процесса: увеличение объема слизистой оболочки с формированием полипообразных выростов, инфильтрация эозинофилами, плазмócитами и лимфоцитами, отек межклеточных пространств. Клеточная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки полипозной ткани носила очаговый характер, преимущественно в подэпителиальной и периваскулярной областях.

Результаты морфологического исследования полипозной ткани после введения сочетания IFN α -2b с γ -D-глутамил-L-триптофаном показали, что, по сравнению с морфологической картиной полипозной ткани пациентов до лечения, отмечается уменьшение межтканевого отека и уплотнение волокон собственной пластики слизистой оболочки, уменьшение количества инфильтрирующих эозинофилов и плазмócитов, уплотнение хроматина в ядрах плазматических клеток, что свидетельствует о снижении активности воспаления и процессов ремоделирования слизистой оболочки.

В таблице 1 представлены изменения количества клеток, инфильтрирующих полипозную ткань: нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазмócитов у больных ХПРС в зависимости от

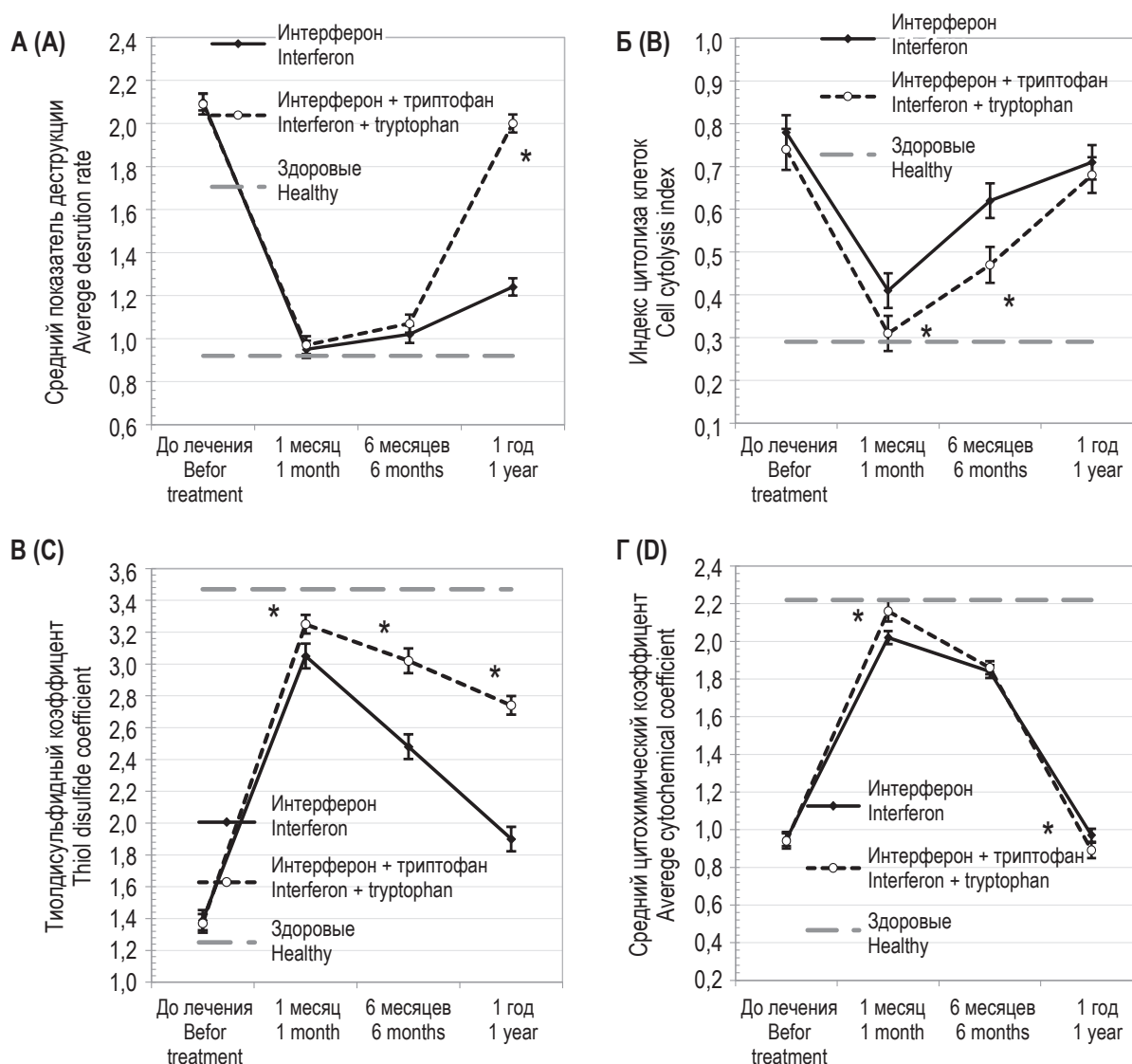


Рисунок 1. Динамика среднего показателя деструкции (А) и индекса цитотоксизма эпителиальных клеток (Б), тиолдисульфидного коэффициента (В), среднего цитохимического коэффициента (Г) у больных хроническим полипозным риносинуситом при различных способах и сроках лечения

Примечание. Среднее; отрезок: 95% доверительный интервал. * – $p < 0.001$ при сравнении с лечением интерфероном.

Figure 1. Dynamics of the average destruction rate (A) and the cytotoxicity index of epithelial cells (B), thiol-disulfide coefficient (C), average cytochemical coefficient (D) in patients with chronic polypous rhinosinusitis with various methods and terms of treatment

Note. Average; intercept: 95% confidence interval. *, $p < 0.001$ when compared with interferon treatment.

вида иммуностимулирующей терапии. До лечения в обеих группах выявлены изменения: преобладающим количеством клеток были лимфоциты – от 52 до 78 клеток, в практически равном количестве определялись плазматические и эозинофилы – от 9 до 27 клеток, самыми малочисленными были нейтрофилы – от 0 до 5 клеток в пяти полях зрения. Применение рекомбинантного IFN α -2b в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало снижению субэпителиальной и периваскулярной инфильтрации лимфоцитами в

2,9 раза, плазматическими клетками примерно в 2 раза, эозинофилами в 5 раз по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,01$). Применение рекомбинантного IFN α -2b способствовало значимому снижению количества эозинофилов как в периваскулярной, так и субэпителиальной области в 4 раза, снижение лимфоцитов отмечалось только в периваскулярной области ($p = 0,0021$), на инфильтрацию плазматическими клетками значимого влияния оказано не было. Этот эффект можно объяснить тем, что IFN α ингибирует

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НЕЙТРОФИЛОВ, ЭОЗИНОФИЛОВ, ЛИМФОЦИТОВ, ПЛАЗМОЦИТОВ В ПОДСЛИЗИСТОМ СЛОЕ ПОЛИПОЗНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХПРС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. QUANTITY CHANGE OF NEUTROPHILS, EOSINOPHILS, LYMPHOCYTES, PLASMOCYTES IN THE SUBMUCOSAL LAYER OF POLYPOSIS TISSUE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS (CRSWNP) DEPENDING ON THE TYPE OF IMMUNOTHERAPY, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатель Parameter	Лечение Treatment		p
	Интерферон Interferon	Интерферон + триптофан Interferon + tryptophan	
Инфильтрация субэпителиально лимфоциты Subepithelial lymphocyte infiltration			
До лечения Before treatment	64 (52-75)	70 (59-78)	0,30
После лечения After treatment	59 (50-73)	24 (20-29)	< 0,001
	0,0074	< 0,001	
Инфильтрация периваскулярно лимфоциты Perivascular lymphocyte infiltration			
До лечения Before treatment	73 (65-84)	75 (66-83)	0,60
После лечения After treatment	64 (51-73)	26 (22-29)	< 0,001
	0,0021	0,000001	
Инфильтрация субэпителиально эозинофилы Subepithelial eosinophil infiltration			
До лечения Before treatment	16 (9-18)	15 (10-19)	0,33
После лечения After treatment	4 (2-6)	3 (2-6)	0,45
	< 0,001	< 0,001	
Инфильтрация периваскулярно эозинофилы Perivascular eosinophils infiltration			
До лечения Before treatment	17 (7-26)	18 (8-27)	0,18
После лечения After treatment	3 (2-6)	4 (2-6)	0,68
	< 0,001	< 0,001	
Инфильтрация субэпителиально плазмоциты Subepithelial plasmocyte infiltration			
До лечения Before treatment	25 (19-32)	22 (13-30)	0,37
После лечения After treatment	25 (18-30)	11 (8-16)	< 0,001
	0,64	< 0,001	

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Показатель Parameter	Лечение Treatment		p
	Интерферон Interferon	Интерферон + триптофан Interferon + tryptophan	
Инфильтрация периваскулярно плазмоциты Perivascular plasmocyte infiltration			
До лечения Before treatment	16 (9-24)	16 (10-27)	0,71
После лечения After treatment	23 (18-33)	7 (5-9)	< 0,001
	0,049	< 0,001	
Инфильтрация субэпителиально нейтрофилы Subepithelial neutrophils infiltration			
До лечения Before treatment	3 (1-5)	1 (0-2)	< 0,001
После лечения After treatment	3 (1-5)	1 (0-2)	< 0,001
	0,53	0,65	
Инфильтрация периваскулярно нейтрофилы Perivascular neutrophils infiltration			
До лечения Before treatment	3 (2-5)	2 (0-3)	0,0060
После лечения After treatment	3 (1-5)	1 (0-3)	0,0021
	0,84	0,34	

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 [10, 15].

Сочетание рекомбинантного IFN α -2b с γ -D-глутамил-L-триптофаном также вызывает повышение противовоспалительного эффекта за счет снижения активности провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12) и увеличения активности противовоспалительного цитокина – трансформирующего фактора роста (TGF- β), что приводит к уменьшению межклеточного отека и уплотнению тканей. Кроме того, γ -D-глутамил-L-триптофан способствует стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, продукции IL-2 и IFN γ [6].

Результаты динамики клинических показателей у пациентов с ХПРС + БА в зависимости от терапии показывают, что до начала лечения

значимых различий в клинической симптоматике пациентов исследуемых групп не обнаружено (рис. 2А). Следовательно, группы пациентов достаточно однородны по степени тяжести заболевания, что позволяет корректно анализировать изменения клинических симптомов заболевания на фоне применения терапии.

Оценка эндоназальных полипов показала, что через месяц после проведенной терапии объем полипозной ткани уменьшился, причем при применении рекомбинантного IFN α -2b в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном размер полипов уменьшился примерно на 70%, а при использовании только рекомбинантного IFN α -2b на 40% ($p < 0,001$). Через 6 месяцев наблюдалось увеличение полипозной ткани на 10-20% по сравнению со значениями, которые были через 1 месяц. Через год рост полипов остался на уровне значений, полученных через 6 месяцев (рис. 2А).

Симптом затруднение носового дыхания через месяц после лечения снизился практически одинаково в обеих группах примерно на 80%. Через 6 месяцев и через год пациенты стали отме-

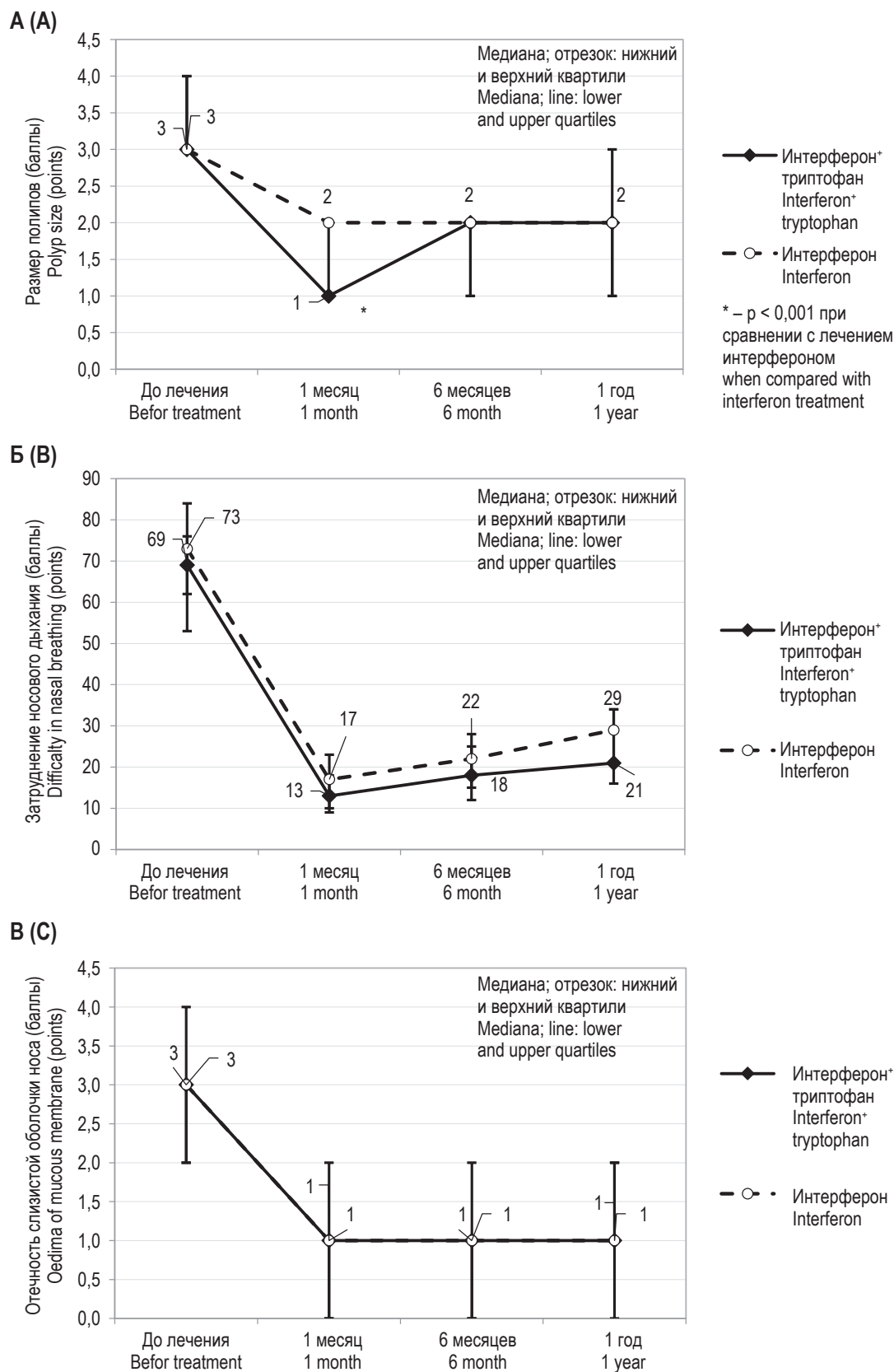


Рисунок 2. Динамика клинических симптомов (А, Б, В) Т2-хронического полипозного риносинусита в зависимости от применяемого лечения в виде Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Figure 2. Dynamics of clinical symptoms (A, B, C) of T2-chronic polyposis rhinosinusitis depending on the treatment used in the form Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

чать ухудшение носового дыхания примерно на 10% (рис. 2Б).

Симптом отечность слизистой оболочки носа через 1 месяц значительно уменьшился на 75% по сравнению со значениями до лечения и сохранялся на этом уровне в течение года (рис. 2В).

Интерфероны благодаря своему иммуномодулирующему, противовирусному и антипролиферативному действию широко используются для лечения различных хронических заболеваний, включая рассеянный склероз, вирус гепатита С и некоторые виды рака. Они также входят в терапевтический арсенал эозинофильных заболеваний, таких как идиопатический гиперэозинофильный синдром, являясь вариантом лечения в случаях, рефрактерных к кортикотерапии или вместе с ней для снижения дозы кортикостероидов [9].

Полученные нами результаты демонстрируют, что локальное введение в полипозную ткань IFN α -2b и сочетания IFN α -2b с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном вызывает снижение активности T2-воспаления. Это подтверждается морфологическими изменениями слизистой оболочки полипозной ткани: уменьшением межклеточного отека, уплотнением ткани, а также снижением числа лимфоцитов, эозинофилов, плазмочитов, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки полипозной ткани. Надо отметить, что наиболее выраженные положительные изменения отмечали при введении сочетания IFN α -2b с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном, что говорит о том, что

γ -D-глутамил-L-триптофан усиливает действие рекомбинантного IFN α -2b.

Противовоспалительное действие иммунотропных средств проявляется и в том, что в течение месяца значительно уменьшается выраженность дистрофических процессов слизистой оболочки полости носа, что усиливает процессы восстановления ее барьерной функции, повышает антимикробную функцию нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа и снижает активность оксидативного стресса. Однако через 6 месяцев и через год снова наблюдается рост показателей деструкции как СПД, так и ИЦК, снижение СЦК и ТДК, что свидетельствует о том, что иммунотропная терапия должна быть более продолжительной, и о необходимости повторения курсов данной терапии. Полученные результаты подтверждаются значительным уменьшением выраженности основных симптомов заболевания: размера эндоназальных полипов и отечности слизистой оболочки носа, улучшением носового дыхания.

Заключение

Таким образом, применение как IFN α -2b, так и сочетания IFN α -2b с γ -D-глутамил-L-триптофаном является патогенетически обоснованным способом лечения хронического полипозного риносинусита, что позволяет его использовать в качестве консервативной терапии данного заболевания. Наиболее выраженные эффекты отмечали при введении сочетания IFN α -2b с γ -D-глутамил-L-триптофаном.

Список литературы / References

1. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Развитие персонализированного подхода в лечении полипозного риносинусита // Вестник оториноларингологии, 2022. Т. 87, № 3. С. 40-45. [Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z. The development of a personalized approach in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2022, Vol. 87, no. 3, pp. 40-45. (In Russ.)]
2. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Биологическая терапия – новые возможности лечения T2-индуцированного полипозного риносинусита // Фармакология & Фармакотерапия, 2022. № S1. С. 44-47. [Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z. Biological therapy – new possibilities for the treatment of T2-induced chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Farmakologiya & Farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy*, 2022, no. 1 (Special Issue), pp. 44-47. (In Russ.)]
3. Пискунов Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита // Российская ринология, 2019. Т. 27, № 4. С. 224-231. [Piskunov G.Z. Clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2019, Vol. 27, no. 4, pp. 224-231. (In Russ.)]
4. Рязанцев С.В., Будковская М.А., Артемьева Е.С., Хамгушкева Н.Н. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания // Медицинский совет, 2019. № 20. С. 13-18. [Ryazantsev S.V., Budkovskaya M.A., Artemieva E.S., Khamgushkeeva N.N. Rhinosinusitis with nasal polyps: main aspects of anti-relapse therapy and recovery of nasal breathing. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2019, no. 20, pp. 13-18. (In Russ.)]
5. Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Шачнев К.Н., Татаренко Н.Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации // Российская оториноларингология, 2019. Т. 18, № 1 (98). С. 124-135.

[Savlevich E.L., Egorov V.I., Shachnev K.N., Tatarenko N.G. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 124-134. (In Russ.)]

6. Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Михайленко В.А., Колобов А.А., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Особенности динамики цитокинов назального секрета при локальном воздействии иммуномодулятора гамма-D-глутамил-L-триптофана (Бестим) на слизистую оболочку детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца // Российская оториноларингология, 2013. № 2 (63). С. 89-96. [Shabaldina E.V., Shabaldin A.V., Mikhaylenko V.A., Kolobov A.A., Ryazantsev S.V., Simbirtsev A.S. Features of changes in secret of nose at local influence of an immunomodulator of gamma-D-glutamyl-L-tryptophan (Bestim) on a mucous membrane of a nose of children of early and preschool age with a hypertrophy of almonds of a lymphoid pharyngeal ring. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2013, no. 2 (63), pp. 89-96. (In Russ.)]

7. Bachert C., Bhattacharyya N., Desrosiers M., Khan A.H. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J. Asthma Allergy*, 2021, no. 14, pp. 127-134.

8. Fokkens W.J., Viskens A.S., Backer V., Conti D., de Corso E., Gevaert P., Scadding G.K., Wagemann M., Bernal-Sprekelsen M., Chaker A., Heffler E., Han J.K., van Staeyen E., Hopkins C., Mullol J., Peters A., Reitsma S., Senior B.A., Hellings P.W. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*, 2023, Vol. 61, no. 3, pp. 194-202.

9. Gotlib J. World health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.*, 2015, no. 90, pp. 1077-1089.

10. Huber J.P., Gonzales-van Horn S.R., Roybal K.T., Gill M.A., Farrar J.D. IFN- α suppresses GATA3 transcription from a distal exon and promotes H3K27 trimethylation of the CNS-1 enhancer in human Th2 cells. *J. Immunol.*, 2014, no. 192, pp. 5687-5694.

11. Laidlaw T.M., Menzies-Gow A., Caveney S., Han J.K., Martin N., Israel E., Lee J.K., Llanos J.P., Martin N., Megally A., Parikh B., Vong S., Welte T., Corren J. Tezepelumab efficacy in patients with severe, uncontrolled asthma with comorbid nasal polyps in NAVIGATOR. *J. Asthma Allergy*, 2023, no. 16, pp. 915-932.

12. Laidlaw T.M., Mullol J., Woessner K.M., Amin N., Mannent L.P. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, Vol. 9, no. 3, pp. 1133-1141.

13. Radabaugh J.P., Han J.K., Moebus R.G., Somers E., Lam K. Analysis of histopathological endotyping for chronic rhinosinusitis phenotypes based on comorbid asthma and allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2019, Vol. 33, no. 5, pp. 507-512.

14. Sousa J.C., Etchbehere R.M., Rodovalho Alves E.A., Stark L.M., Murta E.F.C., Michelin M.A. Interferon- α action in cytokine profile in eosinophilic nasal polyp cultures. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2021, Vol. 87, Iss. 3, pp. 260-268.

Авторы:

Безрукова Е.В. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Варюшина Е.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории векторных вакцин ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Bezrukova E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Otorhinolaryngology Department, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Varyushina E.A., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Vector Vaccines, A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

Афлитонов М.А. — к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, научный руководитель ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Артюшкин С.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Aflitonov M.A., PhD (Medicine), Head, Otorhinolaryngology Department, Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Director, State Research Institute of High Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Artyushkin S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Otorhinolaryngology Department, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 28.03.2024

Отправлена на доработку 31.03.2024

Принята к печати 01.04.2024

Received 28.03.2024

Revision received 31.03.2024

Accepted 01.04.2024