

## ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА КАК СРЕДСТВА СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВОВ

С. С. Григорян<sup>1</sup>, М. Г. Романцов<sup>2</sup>, Е. В. Демченко<sup>1</sup>, А. Л. Коваленко<sup>2</sup>

В статье охарактеризованы клинические формы хронического гиперпластического ларингита, характеризующиеся упорным и рецидивирующим течением, склонностью к формированию онкологической патологии, за счет гиперпластических изменений в гортани, приводящих к малигнизации воспалительного процесса. На фоне дисбаланса системы интерферона у наблюдаемых больных, показана обсемененность Эпштейн-Барр вирусом (EBV) и микоплазмой, выявлены микробные ассоциации слизистой оболочки гортани у больных диффузно-инфильтративной формой заболевания и у пациентов с наличием очагового кератоза и полиповидных утолщений. Клиническое выздоровление с использованием циклоферона, наблюдали у 57,4 % больных. Включение в комплекс медикаментозного сопровождения хронического гиперпластического ларингита индуктора интерферона – циклоферона, обеспечило снижение числа рецидивов.

**Ключевые слова:** хронический гиперпластический ларингит; вирусы; циклоферон; рецидив

### ВВЕДЕНИЕ

Хронический ларингит, характеризуясь рецидивирующим течением, лишает больных трудоспособности на длительный срок, а гиперпластические изменения в гортани приводят к малигнизации до 34,5% случаев воспалительного процесса. Хронический ларингит связан не только с нарушением местного иммунитета слизистой оболочки гортани, но является результатом внешнего длительного воздействия токсических факторов, патогенной (вирусной, бактериальной, грибковой) микрофлоры [1, 2, 5, 6, 13, 14, 16, 17].

В лечении хронического гиперпластического ларингита не отработана система этиопатогенетической терапии заболевания, остается высоким процент рецидивов. Поэтому необходим поиск терапевтических средств, позволяющих усилить неспецифическую резистентность организма для получения стойкого терапевтического эффекта [15].

Лекарственная индукция интерферонов поддерживает клеточную защиту, делая ее эффективной против активно развивающейся инфекции. Основными факторами защиты клеток при активации интерферонов 1-го типа является активация дс-РНК-зависимой протеинкиназы; олигоденилат-синтазы и РНКазы L; синтез Мх белка, блокирующего активность вирусспецифической РНК-зависимой РНК-полимеразы [3, 7, 10].

Ранний индуктор интерферона 1 типа, на основе акридонуксусной кислоты, (циклоферон) адресно транс-

портируются в клеточное ядро, увеличивая время пребывания препарата в клетках, повышая интерферон-индуцирующую активность [12].

Препарат запускает каскад реакций, приводящий к усилению синтеза интерферона, концентрация которого нарастает от 2 до 8 ч, превышая исходный уровень в 2,6 – 4 раза. Транскрипция гена мРНК интерферона альфа уже к 6 ч от начала воздействия достигает максимума, превышая фоновый уровень в 29 – 44 раза, указывая, что индукция гена мРНК-ИФН есть первичный ответ клеток моноцитарной линии. Циклоферон, снижая эффект вирусиндуцированного блокирования синтеза собственных белков клетки на стадии внутриядерной сборки вирусных капсидов, блокирует инкорпорацию вирусной ДНК в пресформированные капсиды, а на поздней стадии репликативного цикла вируса препятствует “одеванию” вирусных капсидов в липопротеидную оболочку и выходу вирусного потомства [8, 9, 11].

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 295 больных различными формами хронического гиперпластического ларингита (длительностью заболевания от 2 до 30 лет). В основу формирования основных и групп сравнения положен принцип стратификационной рандомизации (формирование групп проводилось по ведущему прогностическому признаку – форме хронического гиперпластического ларингита). Лекарственная терапия, с применением циклоферона проведена 170 больным различными формами хронического гиперпластического ларингита, группу сравнения составили 125 пациентов, которым проведена антибактериальная терапия (макролиды), применяли местные противовоспалительные средства.

<sup>1</sup> Лаборатория индукторов интерферона (руководитель – проф. С. С. Григорян) ФГБУН “НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18.

<sup>2</sup> Отдел координации медико-биологических исследований (руководитель – проф. М. Г. Романцов) ООО “НТФФ “ПОЛИ-САН”, 191119, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 112.

Таблица 1. Показатели интерферонового ответа у больных хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ),  $M \pm m$ 

Типы ИФН	Уровень нормы у здоровых (Ед/мл)	Группа сравнения (N = 35)	Группы больных ХГЛ		
			1 (n = 110)	2 (n = 79)	3 (n = 106)
Сывороточный ИФН	5 ± 3,0	4,33 ± 3,8	6,63 ± 4,5	8,78 ± 7,5	21,51 ± 18,9
Спонтанный ИФН	<2	2,06 ± 0,4	2,05 ± 0,3	2,12 ± 0,5	2,24 ± 0,6
Альфа-ИФН	960 ± 320	273,45 ± 112,8	273,44 ± 26,8**	218,28 ± 45,3*	82,92 ± 33,1*
Гамма-ИФН	96 ± 32	62,83 ± 29,4	62,83 ± 39,4**	21,77 ± 12,0	9,46 ± 7,5**

Примечание. \* –  $p < 0,01$  достоверные различия между показателями больных 2 и 3-й групп; \*\* – между показателями 1 – 3 групп.

Таблица 2. Результаты лечения больных хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ)

Наблюдаемая группа	Подгруппы	Исход заболевания (выздоровление, %)
1-я N = 110	Основная n = 85	81,0
	Сравнения n = 25	30,0
2-я N = 79	Основная n = 54	65,5
	Сравнения n = 25	20,0
3-я N = 106	Основная n = 31	25,8
	Сравнения n = 75	10,0

лительные средства (мирамистин), глюкокортикоиды, не получавшие в комплексном лечении индуктор интерферона. Пациентам основной группы назначали циклоферон (меглюмина акридонатацетат), согласно инструкции по его медицинскому применению. У части больных (163 чел) проводили катамнестическая оценка числа рецидивов в отделенные сроки. Для оценки функционального состояния голосового аппарата больных использовали методы ларингоскопии, микроларингоскопии, микроларингостробоскопии по общепринятым методикам. Изучение параметров интерферонового ответа проведено по методике С. С. Григорян [4]. Для оценки внутрилабораторной нормы параметров ИФН-статуса ретроспективно использованы показатели 35 здоровых лиц. Диагностику инфекционных патогенов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (метод PCR) с использованием тест-системы Ампли-Сенс (Россия). ИФА-исследования, согласно инструкции к применению, проведены тест-системами производства “Вектор Бест” (Россия).

Перед началом анализа данных эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Оценку значимости различий проводили параметрическими методами при помощи t-критерия Стьюдента. Для сравнения качественных признаков использовали точный критерий Фишера. Проверку статистических гипотез оценивали при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т.е. различие считали статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наблюдаемых 295 больных хроническим гиперпластическим ларингитом с длительностью забо-

левания от 2 до 30 лет, 147 человек (49,8 %) - лица с повышенным требованием к качеству голоса. Из 295 больных у 65 человек длительность заболевания составила до 2 – лет, у 87 пациентов – до 5 лет, до 10 лет – у 97 человек, а свыше 10 лет – у 46 пациентов. Заболевание у 100 % больных имело непрерывно-рецидивирующее течение (с обострением до 8 раз в год). Среди пациентов 61 % больных – хронические курильщики, 27,8 % – работали в условиях загазованности, непосредственно с химическими веществами. Охриплость, как основной клинический синдром, наблюдали у всех больных постоянно, который усиливался при голосовой нагрузке. 52,9 % больных отмечали появление различных видов парестезий в гортани и ротоглотке, доставляющие пациентам эмоциональные переживания. Кашель беспокоил 31,9 % пациента, у 25 человек носил характер кратковременных приступов, а у 67 человек симптом наблюдали постоянно в течение суток. У 81 % больных выявлен хронический фарингит, у 48,2 % больных преобладали различные формы хронического бронхита.

По результатам микроэндоларингоскопии выделены 3 формы заболевания. Простая инфильтративная (110 больных) – 1-я группа, диффузно-инфильтративная с очагами плоского кератоза (79 пациентов)- 2-я группа, очаговый кератоз с наличием гиперплазий и полиповидных утолщений – 3-я группа (106 человек). У пациентов с диффузно-инфильтративной формой поражения гортани длительность заболевания в 2 раза меньше ( $82,2 \pm 16,7$  мес), чем у больных с очаговым кератозом ( $168,1 \pm 29,7$  мес), а у пациентов с простой инфильтрацией голосовых складок, лишь у одного пациента длительность заболевания достигла  $37,2 \pm 11,6$  мес., указывая на прогрессивное течение хронического гиперпластического ларингита [9].

Условно патогенная флора, с диагностически значимыми титрами ( $> 10^4$  КОЕ/мл) не выявлена. Монокультура (*St.aures*, *epidermidis*) выявлена у 88,2 % пациентов простой инфильтративной формой гиперпластического ларингита, у 60,8 % больных с очагами кератоза выявлены микробные ассоциации (*St. aureus*+*St.epidermidis*; *St.epidermidis*+*Candida albicans*; *St.haemoliticus*+*Candida albicans* и др.) В состав микробной ассоциации входили грибы в 16,5 % случаев.

Вирусологическое тестирование выявило наличие вирусных агентов у 48,2 % пациентов. У больных с

Таблица 3. Отдаленные результаты лечения больных хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ) с использованием циклоферона

Группа больных, форма заболевания	Число рецидивов в год (абс число/ %) после лечения		
	1 год	2 года	3 года
1-я простая инфильтративная, n = 78	5/6,4	3/3,8	3/3,8
2-я диффузно-инфильтративная, n = 54	3/5,3	4/7,1	1/1,7
3-я очаговый кератоз с наличием гиперплазий и полипов, n = 31	3/8,8	3/8,8	1/ 2,9
Всего n = 163	11/6,70	10/7,3	5/3,1
Группа сравнения, n = 75	12/16,0	15/20,0	10/13,3

простой инфильтративной формой вирусы обнаружены в 13,6 % случаев, среди них в 86,7 % случаев определяли вирусы герпетической группы, только в 2-х случаях – микоплазма. Основным агентом явился вирус Эпштейн-Барра (EBV). У пациентов 3-й группы выявлены в 31,7 % случаев EBV и микоплазма, у 9 человек вирусно-вирусные и у 13 человек вирусно-микоплазменные ассоциации. Изучение серологических маркеров вирусов герпеса свидетельствуют об инфицированности EBV 78 – 83 % больных хроническим гиперпластическим ларингитом. Антитела к ранним белкам EBV выявлены у 3,6 % пациентов с простой инфильтративной формой, у 10,1 % – с диффузно-инфильтративной, и у 24,4 % – у пациентов с очаговой формой кератоза. Аналогичная тенденция установлена при скрининге на EBV-специфические антитела JgM-класса (выявлены лишь у больных 2-й (2,5 %) и 3-й (12,2 %) групп). У пациентов с диффузно-инфильтративной формой заболевания вирусы выявлены у 55 (69,6 %) больных, а в 37,5 % (15 человек) выявлены вирусно-вирусные и вирусно-микоплазменные ассоциации. Тестирование больных на маркеры микоплазменной инфекции (специфические антитела класса JgG) показало их наличие у больных 3-й группы (12,2 %), а специфические JgG и М- хламидийные антитела выявлены у пациентов 3-х групп (5 – 15 %).

Таким образом, установлена вирусно-микоплазменная обсемененность слизистой оболочки гортани: как у больных простой инфильтративной формой заболевания, так и у пациентов с диффузно-инфильтративной формой и у больных с очаговым кератозом, что связано с активацией латентных возбудителей и подавлением иммунного ответа на фоне трансформации острой формы заболевания в хроническую.

Отмечен дисбаланс показателей интерфероновой системы у больных различными формами хронического гиперпластического ларингита (табл.1). У 16 (14,5 %) пациентов 1-й группы, у 18 (22,7 %) – 2-й и у 26 (63,4 %) пациентов 3-й группы его уровень оказался >8 Ед/мл, а вот у больных 2-й и 3-й группы наблюдали тенденцию к повышению уровня сывороточного интерферона в сравнении с показателем нормы. Тенденция к повышению уровня сывороточного интерферона у больных 3 группы обусловлена более массивным вирусно-бактериальным обсеменением. Спонтанная

продукция ИФН повышена у 3 (2,7 %) пациентов 1-й группы, у 5 (6,3 %) – 2-й и у 4 (9,7 %) – 3-й группы, указывая на обострение рецидивирующей вирусной инфекции. Уровень альфа-ИФН у пациентов с простыми инфильтративными изменениями голосовых складок соответствовали уровню нижней границы нормы только у 5 (4,5 %) обследуемых, у 95,5 % больных 1-й группы показатель альфа ИФН ниже нормы (в 2 – 8 раза), составив от 80 до 160 Ед/мл, менее 80 Ед/мл уровень альфа-ИФН отмечен лишь у 2-х больных (1,8 %). У пациентов 2-й группы нормальные значения продукции альфа-ИФН выявлены у 11 (13,9 %) больных, у 31 (39,2 %) колебались от 160 до 320 Ед/мл, а у 37 (46,8 %) соответствовали 40 – 80 Ед/мл.

В целом, средние значения уровня альфа-ИФН у больных 2-й и 3-й групп ниже значений показателя здоровых лиц (в 2,3 и 8 раз), соответственно. У пациентов 3-й группы – показатель продукции альфа-ИФН снижен относительно пациентов группы сравнения у всех больных, у 14,6 % больных титры альфа-ИФН колебались от 160 до 320, а у 35 (85,4 %) от 40 до 80 Ед/мл. Средние показатели продукции гамма-ИФН снижены у пациентов 1,2,3-й групп, соответственно в 1,7; 5 и 12 раз, в сравнении с пациентами группы сравнения, отражая угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов. Значительное снижение продукции гамма-ИФН отмечено у больных с кератозом и наличием гранулем и полиповидных утолщений (3-я группа). 36,5 % (15 человек) обследованных имели титры гамма-ИФН до 32 Ед/мл, 20 человек (48,7 %) – до 8 Ед/мл, а у 6 (14,6 %) титры гамма-ИФН составили 2 Ед/мл. Выраженные нарушения в системе ИФН, дисбаланс клеточного иммунитета, смешанный характер инфицирования с преобладанием вирусно-микоплазменных и микробных ассоциаций явились основанием для применения циклоферона в комплексе лечебных мероприятий. Выбран циклоферон, обладающий наиболее выраженными интерферониндуцирующими свойствами, при определении чувствительности в тесте *in vitro* у всех больных установлен его корригирующий эффект. 45 (19,5 %) больным, с наличием микоплазменной и хламидийной инфекции, помимо циклоферона, назначали азитромицин (в дозах, согласно инструкции по медицинскому применению), к которому чувствительны хламидии и микоплазма.

Выздоровление отмечено в среднем у 57,4 % больных, получавших циклоферон в комплексе медикаментозной терапии, против 20 % пациентов, не получавших циклоферон (группа сравнения). У больных 1-й группы – у 81 % пролеченных, у пациентов с диффузно-инфильтративной формой (2-я группа) у 65,5 %, а у пациентов 3-й группы – с очаговым кератозом и наличием полиповидных утолщений в 25,8 % случаев. Исследование параметров интерфероновой реакции показало повышение в 2 раза прироста продукции альфа-ИФН у 89,1 % больных; а увеличение в 1,5 раза продукции гамма-ИФН у 86,5 % больных у пациентов основной группы, в сравнении с пациентами группы сравнения, у которых показатели оставались на уровне исходного обследования (от 20 до 640 Ед/мл по альфа и от 60 до 320 Ед/мл по гамма-ИФН) ( $p < 0,01 - 0,001$ ).

Основным критерием эффективности ХГЛ явилось отсутствие рецидивов у больных в отдаленные (от 6 мес до 3-х лет) сроки наблюдения (табл. 3).

Среди больных простой инфильтративной формой хронического гиперпластического ларингита к третьему году наблюдения рецидив заболевания после проведенного лечения отмечен у 3(3,8.0 %), не менее стойкими оказались результаты лечения пациентов 2-и 3-групп, число рецидивов выявлено в 1,9 и 3,2 % случаев (всего 3,1 %), против 16, 20 и 13,3 %, соответственно, в группе сравнения.

## ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ) наблюдается рецидивирующее течение заболевания с обострениями до 8 раз в год, на фоне высокой частоты обсемененности слизистой оболочки гортани патогенными вирусами и микробами, с преобладанием EBV и микоплазмы. Отмечено угнетение продукции ИФН-альфа и гамма.

2. Клиническое выздоровление пациентов с ХГЛ при включении циклоферона в комплексное лечение

составило 57,4 %, против 20 % среди больных группы сравнения, не получавших препарат. Число рецидивов к концу 3-го года наблюдения после завершения лечения с использованием циклоферона в среднем составило 3,1, против 13,1 % у больных группы сравнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Алимов, *Автореф. дис. докт. мед. наук.*, Москва (1973).
2. Ю. С. Василенко, *Хронический отечно-полипозный ларингит. Материалы конференции*, Казань (2000), сс. 9 – 14.
3. С. С. Григорян, *Индукторы интерферона: итоги и перспективы. Интерферону 50 лет*, Москва (2007), сс. 66 – 71.
4. С. С. Григорян, Ф. И. Ершов, *Система интерферона в норме и патологии*, Москва (1996), сс. 147 – 155.
5. Е. В. Демченко, *Автореф. дис. докт. мед. наук.*, Москва (2003).
6. В. Г. Ермолаев, Б. С. Преображенский, Д. М. Рутенбург, *Хирургические болезни глотки, гортани, трахеи, бронхов, пищевода*, Москва (1954), сс. 35 – 47.
7. Ф. И. Ершов, О. И. Киселев, *Индукторы интерферона (от молекул до лекарств)*, Москва (2005), сс. 211 – 227.
8. Г. Ф. Иванченко, *Воспалительные заболевания уха и верхних дыхательных путей*, Москва (1983), сс. 66 – 70.
9. А. А. Казаков, А. Л. Коваленко, *Цитология*, № 6, 659 – 664(2000).
10. О. И. Киселев, Б. И. Ткаченко, Ф. И. Ершов, *Фундаментальные направления молекулярной медицины*, Санкт-Петербург (2005), сс. 269 – 320.
11. М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко, *Иммунология*, № 6, 43 – 44 (1998).
12. Д. С. Суханов, М. Г. Романцов, А. Н. Смагина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 23 – 27(2012).
13. Т. А. Хусейн, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2004), с. 23.
14. А. В. Тулиев, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, (1984).
15. И. Д. Шляга, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Минск (1995).
16. R. Brandt and I. Z. Weidner, *Erkr. Atmungsorgane*, 155(1), 103 – 108(1980).
17. H. Cupic, *Acta Otolaryngol.*, 527(3), 103 – 104(1997).

Поступила 13.05.13

## CYCLOFERON IN THERAPY OF HYPERPLASTIC LARYNGITIS FOR DECREASE OF THE NUMBER OF RELAPSES

S. S. Grigorian, M. G. Romansov, E. V. Demchenko, and A. L. Kovalenko

POLISAN Company, Lygovskii prosp. 112, St.Peterburg, 191119, Russia

The article describes the clinical forms of chronic hyperplastic laryngitis, characterized by persistent and recurrent course, a tendency to the formation of oncological pathology, at the expense of hyperplastic changes in the larynx, leading to a malignancy of the inflammatory process. It was demonstrated the bacterization of larynx by Epstein-Barr virus (EBV) and Mycoplasma in imbalance of system of interferon. Clinical recovery, depending on the clinical form of the disease, using cycloferon, was observed in 57.4 % of patients. The inclusion in the complex of the medical support of chronic hyperplastic laryngitis inducer of interferon – cycloferon, provided the reduction of the number of relapses.

**Key words:** chronic hyperplastic laryngitis; viruses; cycloferon; relapse