

Циклоферон в комплексе медикаментозных мероприятий при хроническом ларингите

Е. В. ДЕМЧЕНКО¹, М. Г. РОМАНЦОВ², С. С. ГРИГОРЯН, А. Л. КОВАЛЕНКО²

¹ ФГБУН НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва;

² ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

Cycloferon in Complex Medicamentous Management of Chronic Laryngitis

E. V. DEMCHENKO, M. G. ROMANTSOV, S. S. GRIGORYAN, A. L. KOVALENKO

N.F.Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

POLYSAN Co., St. Petersburg

Описано клиническое течение различных форм хронического ларингита, включая контактные гранулёмы, характеризующиеся не только упорным и рецидивирующим течением, но и склонностью к формированию онкологической патологии, за счёт гиперпластических изменений в гортани, приводящих к малигнизации воспалительного процесса. Установлено подавление интерферон-синтезирующей активности лейкоцитов более чем у 88,1% больных. Патогенные вирусы выявлены у 48,2% больных, причём преобладал EBV и микоплазма, показана высокая прямая корреляционная связь хронического ларингита с вирусами герпетической группы, а наличие трёхкомпонентных вирусных ассоциаций в слизистой оболочке гортани может указывать на трансформацию доброкачественного процесса в злокачественный. Обосновано включение в комплекс оперативно-медикаментозного сопровождения хронического ларингита индуктора интерферона — циклоферона, показано снижение числа рецидивов до 1,7 случая в год.

Ключевые слова: хронический ларингит, вирусы, циклоферон, рецидив.

The clinical course of various forms of chronic laryngitis, including contact granulomas not only persistent and relapsing, but also inclined to oncologic pathology due to hyperplastic changes in the larynx resulting in malignization was described. Inhibition of the leukocyte interferon-synthesizing activity was observed in more than 88.1% of the subjects. Pathogenic viruses were isolated from 48.2% of the patients, EBV and mycoplasma prevailing. High direct correlation between chronic laryngitis and *Herpes* viruses was shown. The presence of three-component virus associations in the larynx mucosa was likely indicative of the benign process malignancy. The use of the interferon inductor cycloferon in the complex surgical and medicamentous management of chronic laryngitis was shown valid. The rate of the relapses lowered to 1.7 episodes a year.

Key words: chronic laryngitis, viruses, cycloferon, relapses.

Проблема хронической воспалительной патологии гортани сохраняет актуальность в связи с широким распространением. Хронический ларингит характеризуется не только длительным и упорным течением, но на длительный срок лишает больных трудоспособности, приводит к инвалидности, предрасполагает к формированию онкологической патологии [1, 2] Хронический ларингит — воспалительное заболевание гортани, составляет до 10% всех заболеваний ЛОР-органов, являясь полиморфной группой заболеваний, возникающих на фоне снижения специфической и неспецифической резистентности организма [3, 4]. Возникновение хронического ларингита связано с нарушением местного иммунитета слизистой оболочки гортани, в результате внешнего дли-

тельного воздействия токсических факторов, патогенной (вирусной, бактериальной, грибковой) инфекции, нарушением гомеостаза [5—7]. Контактная гранулёма относится к группе хронических ларингитов, характеризуется рецидивирующим течением, наблюдается у лиц речевых профессий и у пациентов, вынужденных перенапрягать свой голосовой аппарат, составляя до 4% всех голосовых нарушений. Хронический ларингит разнообразен по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, гиперпластические изменения в гортани приводят к малигнизации воспалительного процесса [8].

О снижении иммунного ответа при хронических ларингитах свидетельствует множество исследований [4, 7, 9], без повышения иммунологической реактивности трудно добиться хорошего клинического эффекта при хронических воспалительных заболеваниях. В лечении хронического гиперпластического ларингита остается высо-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18. НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи

ким процент рецидивов, не отработана система этиопатогенетической терапии заболевания. Поэтому необходим поиск терапевтических средств, позволяющих усилить неспецифическую резистентность организма с получением стойкого терапевтического эффекта. Универсальность системы интерферона делает её важнейшим фактором неспецифической резистентности организма, обеспечивая при этом контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза. Привлекает внимание группа индукторов интерферона, обладающая теми же свойствами, что и интерферон, с отсутствием выраженных нежелательных реакций, присущих препаратам интерферона [10—12]. Лекарственная индукция интерферонов в организме осуществляется независимыми от патогенов путями, делая её эффективной, позволяя в условиях развивающегося блока противовирусного действия интерферонов, поддерживать клеточную защиту против активно развивающейся инфекции. К основным факторам защиты клеток от вирусной инфекции при активации интерферонов I типа относятся активация дс-РНК-зависимой протеинкиназы; олигоаденилат-синтетазы и РНКазы L; синтез белка Мх, блокирующего активность вирусспецифической РНК-зависимой РНК-полимеразы [13]. Ранние индукторы интерферона I типа, на основе акридонуксусной кислоты (циклоферон), адресно транспортируются в клеточное ядро, где происходит процесс их накопления, увеличивая время пребывания препарата в клетках, повышая интерферониндуцирующую активность препарата. Препарат оказывает иммуностропное и антимикробное действие, запускает каскад реакций, приводящий к усилению синтеза интерферона, концентрация которого нарастает от 2 до 8 часов, превышая исходный уровень в 2,6—4 раза. Транскрипция гена мРНК интерферона-альфа уже к 6 часам от начала воздействия достигает максимума, превышая фоновый уровень в 29—44 раза, указывая на то, 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 [14—16].

Материал и методы

Под наблюдением находилось 230 больных различными формами хронического гиперпластического ларингита (длительностью заболевания от 2 до 30 лет), а также 30 пациентов с верифицированным диагнозом контактная гранулёма гортани. Для оценки функционального состояния голосового аппарата у

находившихся под наблюдением больных использовали методы ларингоскопии, микроларингоскопии, микроларингостробиоскопии по общепринятым методикам. Оценивали индекс вибраторных нарушений. В соответствии с рекомендациями Союза европейских фониастров использовали оценку хриплости, учитывая периодичность силы голоса (по Yananagihara) [17]. Изучение иммунологического статуса проводилось с использованием набора моноклональных антител фирмы «Vecton Dicinson» согласно приложенной инструкции по применению, анализ параметров интерферонового ответа проведен по методике С. С. Григорян [18]. Диагностика инфекционных патогенов проводилась 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). Проведено эндоларингеальное микрохирургическое удаление гранулёмы методом высокочастотной электрохирургии — аргон-плазменной коагуляции [19]. Принцип метода заключается в термическом воздействии тока высокой частоты, подаваемого на ткани потоком ионизированной аргоновой плазмы. Пациентам основных групп назначали циклоферон (меглюмина акридонуксусная кислота), согласно инструкции по его медицинскому применению, обладающий противовирусным, иммуностропным и антимикробным действием [14—16]. Лекарственная терапия, с применением циклоферона проведена 200 больным различными формами хронического ларингита, контрольную группу составили 30 пациентов, не получавших в комплексном лечении индуктор интерферона. В основу формирования основных и контрольной групп положен принцип стратификационной рандомизации (формирование групп проводилось по ведущему прогностическому признаку — форме хронического гиперпластического ларингита) [20].

Результаты исследований

Среди наблюдаемых 230 больных хроническим гиперпластическим ларингитом с длительностью заболевания от 2 до 30 лет, 147 человек (63,9%) — лица с повышенным требованием к качеству голоса. Группа больных представлена мужчинами — 188 (81,7%) человек, 18,3% (42 человека) составили женщины. Из 230 больных у 35 человек длительность заболевания составила до 2 лет, у 67 пациентов — до 5 лет, до 10 лет — у 82 человек, а свыше 10 лет — у 46 пациентов. Заболевание имело непрерывно-рецидивирующее и/или упорное рецидивирующее течение (с обострением до 8 раз в год). 179 (77,8%) больных — хронические курильщики, 27,8% — работали в условиях загазованности, непосредственно с химическими веществами. Охриплость, как основной клинический синдром, проявлялась постоянно, усиливаясь при голосовой нагрузке и, наблюдалась у всех больных. 156 (67,8%) больных отмечали появление различных видов парестезий в гортани и ротоглотке, доставляющие пациентам эмоциональные переживания. Боль в горле, непостоянного характера, наблюдалась у 40% пациентов, усиливалась после голосовой нагрузки. Кашель беспокоил 92 (40%) пациента, у 25 человек носил характер кратковременных приступов, а у 67 — проявлялся постоянно в течение суток. Затруднение дыхания (инспираторная одышка) наблюдалась у 14 пациентов (60%) с выраженными

Таблица 1. Состав микрофлоры слизистой оболочки гортани больных хроническим гиперпластическим ларингитом

Флора слизистой оболочки гортани	Количество больных (абс/%)				
	группы больных			всего, n=230	
	1-я n=(110)	2-я (n=79)	3-я (n=41)	абс	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	58/52,7	16/20,2	3/7,3	77	33,4
<i>S.epidermidis</i>	37/33,7	11/13,9	2/4,9	50	21,7
<i>Escherichia coli</i>	2/1,8	4/5,0	3/7,3	9	3,9
<i>S.aureus, S.epidermidis</i>	11/10,0	34/43,0	9/21,9	54	23,5
<i>S.aureus, Candida tropicalis</i>	—	3/3,8	2/4,9	5	2,2
<i>S.epidermidis, Candida albicans</i>	2/1,8	7/8,9	4/9,8	13	5,7
<i>Escherichia coli, Candida albicans</i>	—	1/1,3	3/7,3	4	1,8
<i>S.aureus, Candida zeylanoides</i>	—	1/1,3	5/12,2	6	2,6
<i>S.haemolyticus, Candida albicans</i>	—	2/2,6	6/14,6	8	3,5
<i>S.aureus, Klebsiella pneumoniae, Candida pseudotropicalis</i>	—	—	2/4,9	2	0,9
<i>S.aureus, Enterobacter cloacae, Cryptococcus neoformans</i>	—	—	1/2,5	1	0,4
<i>S.aureus, S.haemolyticus, Prototheca sp.</i>	—	—	1/2,5	1	0,4
Всего	110/100	79/100	41/100	230	100

Примечание. * — различия между частотой высеваемости в 2009 г. и 2012 г. статистически достоверны, $p < 0,00001$.

ми продуктивными формами воспаления гортани при физической нагрузке. У 81,0% больных отмечался хронический фарингит, у 48,2% больных преобладали различные формы хронического бронхита.

На основе результатов микроэндоларингоскопии (цвет эпителия, рельеф, прозрачность, состояние эпителиальных сосудов), позволяющей прогнозировать течение заболевания, выделены 3 клинических 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 (41 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, на переход одной стадии заболевания в другую.

Функциональные показатели голосового аппарата пациентов очаговым кератозом ниже ($p < 0,5$), чем у больных с инфильтративными изменениями, что позволяет предварительно установить стадию заболевания.

Микробный пейзаж слизистой оболочки голосовых складок изучен у всех 230 пациентов. Условнопатогенная флора с диагностически значимыми титрами ($> 10^4$ КОЕ/мл) не выявлена. Монокультура наблюдалась у 136 (59,1%) пациентов, в основном в группе с простой инфильтративной формой гиперпластического ларингита, у остальных больных с очагами кератоза выявлены различные микробные ассоциации (табл. 1). Моно-

культура у больных хроническим гиперпластическим ларингитом представлена в 3,9% случаев *Escherichia coli*. У 40 (17,4%) пациентов в состав микробной ассоциации входили грибы (род *Candida* в 16,5% случаев). Таким образом, преобладала условно-патогенная флора у больных простой инфильтративной формой, у пациентов различными очагами кератоза также выявлены условно-патогенные возбудители.

Вирусологическое тестирование показало наличие вирусных агентов у 48,2% больных гиперпластическим хроническим ларингитом (табл. 2.) У больных с простой инфильтративной формой вирусы обнаружены в 13,6% случаев, среди них в 86,7% случаев определялись вирусы герпетической группы, только в 2 случаях — микоплазма. У пациентов с диффузно-инфильтративной формой заболевания вирусы выявлены у 55 (69,6%) больных, в 72,7% виде монослучаев, а у 37,5% (15 человек) выявлены вирусно-вирусные и вирусно-микоплазменные ассоциации. Основным агентом явился вирус Эпштейна-Барр (EBV). У всех пациентов с диффузным и очаговым кератозом (3-я группа) выявлено наличие вирусов, у 13 (31,7%) больных 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% пациентов с очаговой формой кератоза. Аналогичная тенденция наблюдалась при скрининге на EBV-специфические антитела IgM-класса (выявлены лишь у больных 2-й (2,5%) и 3-й (12,2%) групп). Тестирование больных на маркеры микоплазменной инфекции (спе-

Таблица 2. Вирусы, выявленные в слизистой оболочке гортани у больных хроническим гиперпластическим ларингитом, в сочетании с микоплазмой и хламидиями

Вирусы	Количество больных				
	Группы больных ХГЛ			Всего: n=230	
	1-я (n=110)	2-я (n=79)	3-я (n=41)	абс	%
Вирус простого герпеса 1-го типа	1/0,9	—	—	1	0,4
Вирус простого герпеса 2-го типа	1/0,9	—	—	1	0,4
Герпес вирус 6-го типа	3/2,7	2/2,6	—	5	2,2
Цитомегаловирус	2/1,8	1/1,3	—	3	1,3
Эпштейна Барр вирус	6/5,5	26/32,9	9/21,9	41	17,8
Микоплазма	2/1,8	11/13,9	4/9,8	17	7,4
Эпштейна Барр вирус, микоплазма	—	10/12,6	13/31,8	23	10,0
Эпштейна Барр вирус, герпес вирус 6-го типа	—	4/5,0	6/14,6	10	4,3
Эпштейна Барр вирус, цитомегаловирус	—	1/1,3	3/7,4	4	1,8
Эпштейна Барр вирус, микоплазма,	—	—	3/7,4	3	1,3
Хламидии					
Эпштейна Барр вирус, микоплазма,	—	—	2/4,8	2	0,9
вирус папилломы человека					
Эпштейна Барр вирус, цитомегаловирус,	—	—	1/2,4	1	0,4
микоплазма					
Всего	15/13,6	55/69,6	41/100	111	48,2

Таблица 3. Показатели интерферонового ответа у больных хроническим гиперпластическим ларингитом

Типы ИФН	Уровень нормы (Ед/мл)	Контрольная группа больных n=35	Группы больных ХГЛ		
			1-я (n=110)	2-я (n=79)	3-я (n=41)
Сывороточный ИФН	5±3,0	4,33±3,75	6,63±4,5 [#]	8,78±7,5 [#]	21,51±18,9 [#]
Спонтанный ИФН	<2	2,06±0,36	2,05±0,32	2,12±0,49	2,24±0,6
Альфа-ИФН	960±320	273,45±112,8	273,44±112,8 ^{*,#}	218,28±195,3 ^{*,*#}	82,92±63,9 ^{*,#}
Гамма-ИФН	96±32	62,83±29,4	62,83±39,4 ^{*,##}	21,77±12,0 ^{*,###}	9,46±7,5 ^{*,#}

Примечание. [#] — ($p < 0,001$) в сравнении с контролем; * — $p < 0,01$ разница между показателями больных 2-й и 3-й групп; ** — $p < 0,05$ — ^{##} — $p < 0,001$ разница между показателями больных 1-й и 2-й групп. Контрольная группа больных представлена пациентами, у которых отсутствовали хронические воспалительные заболевания, а на момент обследования и острые заболевания.

цифические антитела класса IgG) показало их наличие у больных 3-й группы (12,2%), а специфические IgG и М-хламидийные антитела выявлены у пациентов 3-х групп (15—5%). Наблюдается рост частоты встречаемости маркёров инфекции у больных, что обусловлено активацией латентных вирусов герпес группы, подавлением иммунного ответа у наблюдаемых больных на фоне трансформации острой формы заболевания в хроническое течение.

Индивидуальный анализ параметров иммунного ответа показал, что у больных 1-й группы изменений не выявлено. У пациентов 2-й и 3-й групп наиболее подвержено изменениям Т-клеточное звено иммунитета, иммунорегуляторный индекс — показатель гармоничности функций клеточного иммунитета, изменен более чем у половины больных за счёт снижения уровня CD4+ лимфоцитов (в 1,2—1,4 раза), выраженной лимфопении (от 1,7 до $2,0 \times 10^9$ /л) и разнонаправленных отклонений содержания CD8+клеток. Отмечен дисбаланс интерфероновых показателей (табл. 3) у больных с различными формами хронического гиперпластического ларингита.

Средний уровень сывороточного ИФН у больных ХГЛ повышен ($p < 0,01$) в сравнении с па-

циентами контрольной группы (табл. 3). 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. Спонтанная продукция ИФН была повышена у 3 (2,7%) пациентов 1-й группы, у 5 (6,3%) — 2-й и у 4 (9,7%) — 3-й группы. Повышенная спонтанная продукция ИФН и высокий титр сывороточного ИФН указывали на обострение рецидивирующей вирусной инфекции.

Синтез альфа-ИФН у пациентов с простыми инфильтративными изменениями голосовых складок соответствовал 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. У пациентов 3-й группы показатель продукции альфа-ИФН снижен относительно контроля 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 (табл. 3). В целом, средние значения обра-

Таблица 4. Результаты лечения больных ХГЛ

Наблюдаемые группы	Подгруппы	Исход заболевания, %		
		выздоровление	улучшение	без изменений
1-я (n=110)	Основная	81,0	19,0	—
	Контрольная	30,0	50,0	20,0
2-я (n=79)	Основная	56,5	40,6	2,9
	Контрольная	20,0	50,0	30,0
3-я (n=41)	Основная	25,8	58,1	16,1
	Контрольная	10,0	40,0	50,0

зования альфа-ИФН больных трёх наблюдаемых групп ниже уровня контроля (в 2, 3 и 8 раз соответственно). Значимой корреляционной связи между процессом образования альфа-ИФН с видом инфицирования и частотой рецидивов не обнаружено. Отмечена высокая прямая корреляционная связь между длительностью заболевания и подавлением продукции альфа-ИФН ($r=0,982$). Средние показатели продукции гамма-ИФН снижены у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно в 1,7, 5 и 12 раз в сравнении с группой контроля, отражая угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов. Выявлены различия в распределении больных наблюдаемых групп по продукции гамма-ИФН ($p<0,001$). У 74,5% (82 чел) пациентов с простой инфильтрацией голосовых связок титры гамма-ИФН колебались от 32 до 64 Ед/мл, у 96,2% (76 чел) пациентов диффузно-инфильтративными изменениями голосовых связок титр гамма-ИФН колебался от 16 до 32, а у 3 больных — до 8 Ед/мл. Значительное снижение продукции гамма-ИФН отмечено у больных с кератозом и наличием гранулём и полиповидных утолщений (3-я группа). 36,5% (15 чел) обследованных имели титры гамма-ИФН до 32 Ед/мл, 20 больных (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 ассоциаций явились основанием для применения индукторов интерферона в необходимом комплексе лечебных мероприятий, включающего эндоларингеальную микрохирургию, специальные фоноатрические методы терапии. Для применения выбран циклоферон, обладающий наиболее выраженными интерферониндуцирующими свойствами, поскольку при определении чувствительности в тесте *in vitro* у всех больных установлен его корригирующий эффект. 45 (19,5%) больных, с наличием микоплазменной и хламидийной инфекции, помимо циклоферона, включен сумамед (в дозах, согласно инструкции по медицинскому применению), к которому чувствительны хламидии и микоплазма.

Основным критерием эффективности лечения ХГЛ явилось отсутствие рецидивов у наблюдаемых больных в отдалённые (от 6 мес до 3 лет)

сроки наблюдения. Критерием клинического выздоровления считали нормализацию голосовой функции, определяемую на слух, улучшение акустических показателей голоса и нормализацию ларинго- и микроларингостробоскопической картины. Критерием улучшения служили отсутствие образований на голосовых складках, уменьшение степени охриплости, нестойкое улучшение акустических показателей.

Функциональное состояние голосового аппарата (время максимальной фонации, интенсивность голоса), после проведённого лечения значительно восстановилось и сохраняло свою устойчивость в сравнении с исходными данными.

Голос с нормальным тембром, в результате использования комплексного лечения с применением циклоферона, получен у 81% больных 1-й группы, у 56,5% — 2-й и у 25,8% пациентов 3-й группы против 30, 20, 10% пациентов в контрольных группах соответственно (табл. 4).

Исследование параметров интерферонового ответа после лечения показало повышение интерферониндуцирующей функции лейкоцитов: прирост продукции альфа-ИФН у 205 (89,1%) больных с 640,0 Ед/мл до 1280,0 Ед/мл; а прирост продукции гамма-ИФН у 199 (86,5%) больных с 640 Ед/мл до 1280 Ед/мл у пациентов основной группы, в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых показатели оставались на уровне исходного обследования (от 20 до 640 Ед/мл по альфа и от 60,0 до 320,0 Ед/мл по гамма-ИФН) ($p<0,01-0,001$).

Позитивный эффект терапии сохранялся и в отдалённом периоде (табл. 5). Среди больных простой инфильтративной формой к третьему году наблюдения рецидив заболевания отмечен у 3 (3,8%), не менее стойкими оказались результаты пациентов 2-й и 3-й групп, составив 1,7 и 2,9%, всего 3,0%, против 16,7, 20,0 и 13,4% соответственно в контрольной группе.

Среди наблюдающихся 30 больных контактной гранулёмой 86,6% из них имели постоянную профессиональную голосовую нагрузку (административно-управленческий персонал, военные). Во время громкой речи голосовые отростки черпаловидных хрящей как «молот и наковальня» ударяются друг о друга, образуя дефект эпителия в межчерпаловидном пространстве с формированием грануляционной ткани, которая морфоло-

Таблица 5. Отдалённые результаты лечения больных ХГЛ с использованием циклоферона

Группы больных (форма заболевания)	Число рецидивов в год после лечения, абс./%		
	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=56	3/5,3	4/7,1	1/1,7
3-я (очаговый кератоз с наличием гиперплазий и полипов), n=34	3/8,8	3/8,8	1/2,9
Всего n=168	11/6,5	10/6,0	5/3,0
Контрольная группа, n=30	5/16,7	6/20,0	4/13,4

Таблица 6. Параметры интерферонового ответа у больных контактной гранулёмой

Показатели ИФН ответа	Норма, Ед/мл	Пациенты контрольной группы (n=30)	Больные гранулёмой (n=30)
Сывороточный ИФН	5,0±3,0	4,33±3,75	10,33±8,1***
Спонтанный ИФН	<2,0	2,06±0,36	2,28±0,69
Альфа-ИФН	960,0±320,0	656,0±198,64	194,6±145,1***
Гамма-ИФН	96,0±32,0	110,93±55,1	21,86±11,3***

Примечание. p<0,001 в сравнении с пациентами контрольной группы.

гически представляет собой соединительную ткань, богатую сосудами [19—21].

Среди предъявляемых жалоб больные отмечали выраженные болевые ощущения в области гортани (100%), у 80% пациентов имело место «наличие комка в горле» и появление у 46,6% пациентов периодического кашля с прожилками крови в отделяемой мокроте, лишь 20% наблюдаемых больных жаловались на охриплость голоса, которая усиливалась при длительной голосовой нагрузке. Длительность заболевания составляла более 6 месяцев. Фонационное дыхание нарушено у всех наблюдаемых больных, в основном отмечался верхне-грудной тип дыхания с шумным поднятием грудной клетки и плеч, быстрое расхождение воздуха на первых словах фразы, возникла одышка. При ларингоскопии у больных на голосовом отростке черпаловидного хряща определялась грибовидная опухоль серо-красного цвета, располагающаяся между голосовыми отростками. На медиальной поверхности имелось небольшое углубление, а на противоположной стороне в области голосового отростка наблюдали изъязвление и инфильтрацию слизистой оболочки, голосовые складки утолщены, мутные с сосудистыми изменениями по свободному краю. Степень охриплости голоса полностью зависела от величины контактной гранулёмой, при фонации отмечалось неполное замыкание голосовой щели, а её форма напоминала треугольник, образующийся в задней трети. «Недосмыкание» голосовых складок зависело от величины имеющегося образования. При микроларингоскопическом исследовании непосредственно области гранулёмой наблюдали непрозрачный, мутный эпителий с размытыми контурами сосудов, наблюдали наличие очагов плоского кератоза и белесые чётко отграниченные бессосудистые участки, покрытые тонким роговым налётом, указывая на хронический воспалительный процесс. Нарушения фо-

наторных колебаний (равномерные значительно уменьшенные по амплитуде и частоте) отмечены у 4 больных с большими размерами контактной гранулёмой, колебания голосовых складок были ассинхронные, носили быстро затухающий характер на стороне поражения с уменьшением амплитуды и увеличением смещения слизистой оболочки по свободному краю. Индекс вибраторной недостаточности голосовых связок составил $1,80 \pm 0,62$, а длительность времени максимальной фонации гласных звуков колебалась от 10 до $17,2 \pm 0,5$ сек. Уровень звукового давления (интенсивность голоса) снижен и колебался от 63,9 до $68,3 \pm 0,4$ дБ.

У пациентов наблюдалась тенденция к увеличению иммунорегуляторного индекса, уменьшению числа НК-клеток, что расценивалось как функциональный дисбаланс, а исследование параметров интерферонового ответа позволило у больных выявить значительные нарушения (табл. 6).

Содержание сывороточного ИФН больных контактной гранулёмой голосовых складок составило $10,33 \pm 8,13$ Ед/мл, превышая в 2,4 раза показатели пациентов контрольной группы, при этом у 17 человек уровень сывороточного ИФН колебался от 2 до 8 Ед/мл, а у 13 пациентов в 6,4 раза превышал показатель нормы (32 Ед/мл). По уровню спонтанной продукции ИФН при индивидуальном анализе выявлено повышение показателя у 13,3% больных до 4 Ед/мл на фоне высоких титров сывороточного ИФН до 32 Ед/мл, свидетельствуя об обострении рецидивирующей вирусной инфекции. Только у 6,6% пациентов определялся нормальный уровень (640 Ед/мл) альфа-ИФН, у остальных больных (66,6%) значения снижены в 3,4 раза, относительно пациентов контрольной группы, составив 320 Ед/мл, очень низкая продукция альфа-ИФН (80 Ед/мл) выявлена у 26,6% больных. В целом, средние значения альфа-ИФН ниже уровня пациентов контрольной группы в 3

Таблица 7. Маркёры EBV у больных с контактными гранулёмами гортани (метод ИФА)

Вирус	Маркёр вируса	Количество больных с положительным результатом	
		абс.	%
EBV	ДНК	23	76,6
	IgG	25	83,3
	IgG ранние	7	23,3
	IgM капсидный	7	23,3

раза. Средние показатели продукции гамма-ИФН снижены в 5 раз, отражая подавление функциональной активности Т-лимфоцитов, при этом у 93% больных титры гамма-ИФН составили 16 Ед/мл, а у 6,6% пациентов — 8 Ед/мл.

Патогенная микробная флора у больных с контактными гранулёмами в 70% случаев обнаружена в виде монокультуры *S.aureus* и *S.epidermidis*, в 30% случаев — микробные ассоциации стафилококков с грибами, включая *Torulopsis candida* и *Prototheca nickelhamii*. Вирусологическое обследование показало присутствие ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV) у 76,6% больных, в 23,3% случаев выявлены антитела IgM и к ранним белкам EBV вместе с ДНК возбудителя, свидетельствуя об активности инфекционного процесса. Выявление маркёров EBV (табл. 7) указывает на инфицированность порядка 80% пациентов. Синтез иммуноглобулинов в основном представлен IgG (83,3%), а специфические антитела к ранним белкам и к капсидному IgM EBV циркулируют в периферической крови в незначительных концентрациях (23,3%).

Таким образом, констатировано наличие хронического воспалительного процесса в гортани при контактных гранулёмах и наличие EBV-инфекции. Биологическое взаимопотенцирование вирусно-микробных-грибковых ассоциаций позволяет предположить их участие в развитии рецидивов (разрастание грануляционной ткани) заболевания, что позволило нам определить тактику лечения больных с включением индуктора эндогенного интерферона (циклоферона).

Основным показателем эффективности лечения больных контактной гранулёмой считали отсутствие рецидивов, динамика показателей интерферонового ответа, оценка функционального состояния гортани (нормализация показателей микроларингостробоскопических параметров). Через 2 месяца рецидив контактной гранулёмы отмечен у 6,6% больных, что связано с несоблюдением голосового режима в послеоперационном периоде. Через 6 месяцев после лечения средняя степень охриплости сохранилась у 16,7% больных с сохранением функциональных нарушений голоса. С учётом профессиональной деятельности (работа связана с напряжением голоса и голосовой перегрузки) пациентов с ними проведён курс фонопедических занятий (обучение правильным навыкам голосообразования и голосоведения)

длительностью до 3 месяцев. При контрольном осмотре через 1 год рецидива контактных гранулём не выявлено. Оценивая изменения параметров интерферонового ответа, установлено повышение в 3,2 и 4,5 раза интерферониндуцирующей активности лейкоцитов.

Заключение

Группа больных хроническим гиперпластическим ларингитом представлена в основном мужчинами трудоспособного возраста, с длительностью заболевания от 2 до 10 лет, с упорным рецидивирующим и/или непрерывно-рецидивирующим течением заболевания (обострения до 8 раз в год). Большинство пациентов злоупотребляло курением, некоторые из больных работали непосредственно с химическими веществами. Все пациенты имели хроническую сопутствующую патологию, что не только усугубляло тяжесть голосового нарушения, влияло на качество проводимого лечения, косвенным образом указывая на нарушение неспецифической резистентности и адаптивного (приобретённого) иммунитета. Патогенные вирусы выявлены у 48,2% наблюдаемых больных, преобладал EBV и микоплазма (17,8 и 7,4% соответственно). Микствирусы выявлены у пациентов 2-й и 3-й групп. Показана высокая прямая корреляционная связь гиперпластического хронического ларингита и наличием патогенных вирусов ($r=0,98$). Наличие трёхкомпонентных ассоциаций в слизистой оболочке гортани может указывать на вероятную трансформацию доброкачественного процесса в злокачественный, являясь важным диагностическим критерием канцерогенеза. Угнетение интерферон-синтезирующей способности лейкоцитов проявлялось снижением продукции альфа-ИФН у 95,5% больных 1-й, у 88,1% — 2-й группы и у всех больных 3-й группы. Средний уровень продукции гамма-ИФН был снижен у пациентов наблюдаемых групп в 1,7, 5 и 12 раз соответственно. Клиническое выздоровление, в зависимости от формы ХГЛ, с использованием циклоферона в комплексном лечении больных колебалось от 81,0 до 25,8%, число рецидивов к концу 3-го года наблюдения составило от 3,8 до 1,7 случаев.

Особой группой стоят 6 (2,6%) пациентов, у которых выявлены трёхкомпонентные ассоциации (вирусно-микоплазменно-хламидийные), у этих пациентов в течение годового наблюдения,

несмотря на проводимое лечение и отрицательные первые биопсии, выявлен рак гортани.

Учитывая полученные данные, целесообразно рекомендовать противорецидивное лечение пациентам с ХГЛ по окончании 2 лет катамнестического наблюдения. Эффективность лечения контактных гранулём гортани позволяет рекомендовать метод в практику здравоохранения,

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brandt R., Weidner I.* The control of chronic laryngitis by endoscopic and histomorphologic methods. *Z Erkr Atmungsorgane* 1980; 55: 1: 103—108.
2. *Cupic H.* Epithelial hyperplastic lesions of the larynx in biopsy. *Acta Otolaryngol* 1997; 527: 3: 103—104.
3. *Ермолаев В.Г., Преображенский Б.С., Рутенбург Д.М.* Хирургические болезни глотки, гортани, трахеи, бронхов, пищевода. М.: 1954.
4. *Демченко Е.В.* Этиология, клиника и лечение хронических ларингитов. Автореф. дисс. д.м.н., М.: 2003; 46.
5. *Василенко Ю.С.* Хронический отечно-полипозный ларингит. Материалы конференции. Казань. 2000; 9—14.
6. *Тулиев А.В.* Ранняя диагностика, клиничко-функциональная характеристика и лечение заболеваний гортани на примере рабочих резиново-технического производства. Автореф. дисс. ... к.м.н. 1984; 14.
7. *Алимов А.И.* Хронический гиперпластический ларингит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение). Автореф. дисс. ... д.м.н. М.: 1973; 31.
8. *Иванченко Г.Ф.* Кератозы гортани, клиника и тактика лечения. Воспалительные заболевания уха и верхних дыхательных путей. М.: 1983; 66—70.
9. *Быкова В.П.* Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек. *Архив патол* 1995; 1: 11—16.
10. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и патологии. М.: 1996; 11—20.
11. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Индукторы интерферона как противовирусные препараты этиотропного действия. Индукторы интерферона (от молекул до лекарств). М.: 2005; 211—227.
12. *Григорян С.С.* Индукторы интерферона: итоги и перспективы // *Интерферону 50 лет.* М.: 2007; 66—71.
13. *Киселев О.И., Ткаченко Б.И., Ершов Ф.И.* Индукция интерферонов: новые подходы к созданию функциональных индукторов. Фундаментальные направления молекулярной медицины. СПб.: 2005; 269—320.
14. *Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л.* Индукторы интерферона. *Иммунология.* 1998; 6: 43—44.
15. *Казаков А.А., Коваленко А.Л.* Исследование внутриклеточной локализации циклоферона, связывания его с ДНК и стимуляции экспрессии цитокинов в клетках при воздействии циклоферона. *Цитология.* 2000; 6: 659—664.
16. *Коваленко А.Л.* Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксигуанидина (N-метиламино)-D-глюцитозила. Автореф. дисс. ... д.б.н. СПб.: 2005; 48.
17. *Weiser M., Glasen B.* Randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der homöopathischen Euphorbium compositum Nasentropfen S bei chronischer Sinusitis. *Forsch Komplementarmed* 1994; 1: 251—259.
18. *Григорян С.С., Ершов Ф.И.* Методические принципы определения интерферонового статуса. Система интерферона в норме и патологии. М.: 1996; 147—155.
19. *Цветков Э.А., Павлов П.В., Савин А.Н.* Использование аргонплазменной коагуляции в хирургии папилломатоза гортани и трахеи. *Росс оториноларингол* 2002; 1: 93.
20. *Cherry J., Margulies S.* Contact ulcer of the larynx. *S Laryngoscope* 1968; 78: 1937—1940.
21. *Paulo P., Kyrillos L. et.al.* Importance of glottis configuration in the development of posterior laryngeal granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 765—769.