

Ф.Д. ЕВЧЕВ, А.Ф. ЕВЧЕВА

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «АЛЛОКИН-АЛЬФА» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ

Каф. оториноларингология Одес. нац. мед. ун-та

Более 100 лет назад Mac Kenzie выделил ювенильный папилломатоз из других пролиферативных заболеваний гортани и предложил термин «папиллома». В научной литературе о папилломе говорят как о фиброме (от латинского "fibra" - волокно). Если переводить дословно с латыни, "papilla" означает "сосок", т.е. сосочковое образование. Папиллома может располагаться на любом участке тела, включая слизистую оболочку внутренних органов, носовой полости, гортани и половых органов [1, 2, 6, 9].

Патоморфологически папилломатоз гортани – это опухолевидные разрастания из покровного плоскоклеточного эпителия с явлениями дисплазии и инфильтрацией подлежащей стромы. **Папилломатоз** гортани протекает нередко злокачественно из-за бурного роста, частого рецидивирования и характеризуется способностью распространяться на трахею, бронхи, а также приводить к удушью [4, 6, 10, 11].

В качестве этиологического фактора папилломатоза гортани выступает вирус папилломы человека (ВПЧ), что следует из иммуногистохимических исследований [7-9]. Однако ВПЧ не был выделен из ткани опухоли, поэтому до настоящего времени не изучены его генетика и его физико-химические особенности. Отсутствие достоверных сведений об этиологии и патогенезе папилломатоза предопределило, к сожалению, большое число недостаточно эффективных способов лечения [5].

Вирус папилломы человека – это общее название группы вирусов, представленных более чем 130 типами. Эти вирусы имеют онкогенные ДНК, оказывающие стимулирующее воздействие на пролиферацию (разрастание) клеток эпителия базаль-

ного слоя слизистой оболочки дыхательных путей с развитием папилломатозных образований, которые следует отнести к группе предопухолевых образований, склонных к малигнизации [1].

Клинически различаются два вида папилломатоза гортани в зависимости от возраста:

- респираторный папилломатоз детей; инфицирование вирусом папилломы человека происходит перинатально (в родах); дети болеют папилломатозом гортани несколько чаще, чем взрослые (на 100 000 детей приходится 4,5 случая заболевания, а на каждые 100 000 взрослых – 2 случая заболевания папилломатозом гортани);

- респираторный папилломатоз взрослых; при данной форме заражение папилломавирусом происходит орально-анальным или орально-генитальным путем; по данным литературы, респираторный папилломатоз гортани в 80-100% случаев вызывается папилломавирусами XI типа, реже – VI типа.

Сегодня не существует единого международного стандарта лечения при папилломах, но достоверно известно, что оно должно быть комплексным. В официальных руководствах в лечение пациентов с папиллома вирусными инфекциями включены: электрокаустика, лазер-деструкция, криодеструкция, рентгенотерапия, антибиотики, гормональные препараты и даже цитостатики в комбинации с хирургическим удалением. К сожалению, эти методы не обладают высокой эффективностью [3, 11, 12].

Известно, что лучевая терапия у детей задерживает рост хрящевого скелета, приводит в хондроперихондриту и сужению голосовой щели, а также увеличивает шанс в злокачественном перерождении папиллом.

Несмотря на высокие клиникодиагностические и фармакологические достижения, 100% выздоровления при лечении больных с папилломатозом гортани до сих пор добиться не удалось.

Сегодня отечественные и зарубежные авторы указывают на высокую эффективность интерферонотерапии при папилломатозе гортани. Интерфероны, представляющие семейство полипептидов, обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим свойствами [3, 4, 5]. Эффективность интерферонов при папилломатозе была выявлена случайно. В 1971 г. врачи Королевского госпиталя в Стокгольме наблюдали больную, которая получала интерфероны по поводу карциномы шейки матки. При этом у нее исчезли плоские бородавки, что и послужило поводом для применения интерферона при ювенильном папилломатозе гортани.

В последние десятилетия показана достоверная эффективность использования человеческого лейкоцитарного интерферона путем ингаляции в комбинации с проспидином [4, 5]. В то же время, применение интерферонов связано с рядом серьезных побочных эффектов и, в первую очередь, с провокацией или усугублением уже имеющихся аутоиммунных процессов в организме.

Кратко суммируя данные литературы и собственные наблюдения, можно сделать заключение, что основное направление лечения после удаления папиллом – противовирусное.

В качестве альтернативного подхода для иммунокоррекции и с противорецидивной целью мы использовали «Аллокин-альфа» -антивирусный препарат нового поколения с функцией активации Т-клеточного звена иммунитета, действующим веществом которого является цитокиноподобный пептид аллоферон [13, 14]. Действие аллокина-альфа направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (NK), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса [13]. Применение аллокина-альфа улучшает распо-

знание пораженных клеток и позволяет подавить очаги репликации вируса. В отличие от известных индукторов ИФН аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИФН- α лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген.

В настоящее время актуальными остаются вопросы, касающиеся разработки рациональных и эффективных препаратов, а также схем их введения.

Опыт нашей клиники показал, что антивирусная иммунореабилитация при папилломатозе слизистой оболочки гортани становится одним из важнейших звеньев противорецидивной патогенетической терапии.

Цель исследования – изучение влияния доз препарата «Аллокин-Альфа» в виде подкожных инъекций на частоту рецидивирования у больных с рецидивирующим папилломатозом слизистой оболочки гортани.

Материал и методы

Под наблюдением с 2009 по 2012 г. находилось 50 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, т.е. трудоспособного возраста. Из них было 27 мужчин и 23 женщины. Длительность заболевания составила от 1 года до 35 лет. Каждый больной перенес хирургическое вмешательство (от 3 до 15 операций) с прижиганием (тушированием) зоны папилломатозных разрастаний 30% раствором серебра, ингаляции 0,25% раствора сульфата цинка, пациенты получали антивирусную терапию в виде инъекции и ингаляции «Лаферона». Период ремиссии достигал в среднем 6-8 мес.

Больные подразделены на две группы в зависимости от локализации процесса, частоты рецидивов (количества хирургических вмешательств), метода проводимого лечения и наличия герпетической патологии в виде появления простого герпеса на слизистой оболочке губ.

Так, 1-я группа состояла из 26 пациентов (14 мужчин и 12 женщин), которые перенесли в прошлом от 5 до 10 операций по удалению папиллом. Больные жаловались на дискомфорт, сухость в глотке и кашель.

У них всех при фиброларингоскопии белым светом определялись множественные

папилломы округлой или овальной формы на ножке, диаметром до 1 см., которые поражали вестибулярный отдел гортани. Пациенты были от практически белого до темно-коричневого цвета.

Во 2-ю группу входило 24 пациента (13 мужчин и 11 женщин). Папилломатозный процесс поражал у них вестибулярный отдел и собственно голосовой аппарат гортани. Больные перенесли в прошлом 10 и больше операций, жаловались на дискомфорт, сухость, кашель, охриплость голоса, афонию и одышку при физической нагрузке. У 10 (41,7%) женщин 3-4 раза в году появлялся простой herpes I типа в виде множественных пузырьков на слизистой оболочке губ во время ОРВИ.

У обследуемых 2-й группы при фиброларингоскопии белым светом определялись множественные папилломы вестибулярного отдела гортани овальной формы на ножке, диаметром до 1-1,5 см, в собственно голосовом аппарате гортани - округлой формы, диаметром до 1 см. Цвет папиллом - от белого до красного. Голосовая щель была сужена (стеноз гортани I ст.). У 11 больных удаление папилломатозных разрастаний выполнялось при прямой ларингоскопии и общей анестезии через трахеостому в связи со стенозом гортани.

Диагностика и хирургическое вмешательство проводилось с помощью терапевтического фиброларингоскопа «Pentax», Япония.

У всех пациентов производились общеклинические, биохимические (общий анализ крови, сахар и печеночные пробы) и патоморфологические исследования. Гуморальный иммунитет оценивался по уровню иммуноглобулинов классов G, A, и M. Содержание сывороточных иммуноглобулинов определялось методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini с использованием моноспецифических антисывороток (Россия).

Больные 1-й группы после хирургического удаления папиллом гортани получали противовирусную терапию - рекомбинантным α -2b интерфероном («Лаферон») по 3 млн МЕ подкожно через день, всего 6 инъекций.

Пациентам 2-й группы после хирургического удаления папилломатозных раз-

растаний назначался противовирусный препарат «Аллокин-альфа» по 1 мг подкожно через день, всего 6 инъекций.

Противорецидивная противовирусная терапия по такой же схеме осуществлялась у больных обеих групп через 6 мес и 1,5 года, т.е. в средние сроки рецидивирования.

Результаты исследования

Послеоперационный период у всех больных протекал гладко, общее состояние соответствовало тяжести перенесенной операции, гемодинамика была стабильной.

Объективно на вторые сутки у пациентов 1-й группы слизистая оболочка гортани была слегка гиперемирована, голосовая щель - широкая, дыхание - свободное; они предъявляли жалобы на головную боль, температура тела повышалась до 38⁰С в вечернее время. На 5-е сутки интенсивность головной боли уменьшилась, но больные жаловались на общую слабость и разбитость, тошноту, периодический озноб и субфебрильную температуру тела в течение суток.

На 10-е сутки пациенты были еще нетрудоспособны, переведены на пребывание по дневному стационару и продолжали противовирусную терапию до 12 дней. После окончания противовирусной терапии они были выписаны под наблюдение ЛОР-врача поликлиники. Жалобы на легкую слабость и субфебрильную температуру тела сохранялись у двух пациенток еще в течение 2 мес.

Через 4 мес у 10 (38,5%) мужчин 1-й группы диагностирован рецидив папилломатоза гортани. Эти пациенты имели длительный стаж курения (от 12 до 25 лет). У них очередной раз произведено хирургическое вмешательство. Патоморфологически на фоне папилломатоза покровного эпителия у 2 из них выявлена тяжелая дисплазия с очагами малигнизации плоскоклеточного рака *in situ*, без признаков инвазивного роста. Больным назначена лучевая терапия в дозе 68 Гр, спленин - 2,0 в/м №10 с полной регрессией патологического процесса в гортани.

Контрольный осмотр через 1 год показал рецидив папилломатоза гортани у 8 (30,8%) пациентов на фоне удовлетворительного состояния и отсутствия жалоб.

Они отказались от хирургического вмешательства, у них была проведена только антивирусная терапия препаратом «Лаферон» по схеме и согласно плану. Осмотр через 1 мес показал отсутствие объективно положительной динамики (папилломатозные разрастания были единичные и незначительно возвышались над слизистой оболочкой), т.е. процесс стабилизировался (отсутствовал бурный рост).

Наблюдение в сроки 1,5 и 2 года у этих 2 больных показало отсутствие рецидива папилломатоза и рака *in situ*.

Во 2-й группе результаты лечения были значительно лучше, состояние пациентов было удовлетворительное. Объективно на 2-е сутки слизистая оболочка гортани была гиперемирована, отечна, у трахеостомированных больных голосовая щель была сужена. Этим больным в послеоперационном периоде назначался антибиотик «Амоксил К 625» по 1 табл. 2 раза в сутки во время еды в течение 6 дней, дегидратационная и противоотечная терапия. На 5-е сутки их состояние значительно улучшилось, жалоб они не предъявляли. Объективно сохранялся умеренный отек слизистой оболочки гортани, голосовая щель была широкой, дыхание - свободное, трахеостомированные пациенты деканюлированы. На 12-й день антивирусная терапия окончена, больные в удовлетворительном состоянии выписаны под наблюдение ЛОР-врача поликлиники. Каких-либо побочных реакций в месте введения препарата не отмечено. У 14 (58,3%) из 24 обследуемых были жалобы на снижение аппетита и умеренную головную боль после сна.

Через 4-6 мес и 1 год у больных этой группы состояние было удовлетворительное, жалоб они не предъявляли, признаков рецидива папилломатоза гортани не было, пациенты были трудоспособны. Следует отметить, что эти больные легко переносили ОРВИ и отсутствовал рецидив простого герпеса 1 типа (отсутствовали пузырьки на слизистой оболочке губ во время ОРВИ). Через 1 год и 7 мес диагностирован рецидив папилломатоза гортани у 2 (8,3%) пациентов в виде одиночных папиллом на вестибулярных складках. Они получили только консервативную терапию в виде инъекций

«Аллокина-альфа» №3. Контрольный осмотр через 1,5 мес показал отсутствие рецидива заболевания.

Показатели общего анализа крови у больных обеих групп свидетельствовали об умеренной лейкопении, биохимические показатели были в пределах нормы.

В обеих группах пациентов определялось достоверное снижение уровня сывороточных Ig A ($0,490 \pm 0,05$ г/л,) и IgM ($0,8 \pm 0,03$ г/л), а IgG был в пределах такового у здоровых лиц и составил $11,70 \pm 2,06$ г/л. Через 1 год после антивирусной терапии показатели Ig A и IgM приближались к таковым у здоровых лиц и составили: Ig A - $0,97 \pm 0,04$, а IgM - $1,08 \pm 0,05$ г/л.

Выводы

1. Исследованиями установлена зависимость между уровнями иммуноглобулинов А и М сыворотки крови и частотой рецидивирования папилломатоза гортани. Отсутствие рецидива у больных через 1,5-2 года и нормализация показателей иммуноглобулинов подтверждает эту зависимость.

2. Отсутствие клинических признаков рецидива папилломатоза гортани у 22 больных (91,7%), а также герпетической инфекции в течение 1 года и более у 100% пациентов получавших антивирусный препарат «Аллокин-Альфа» свидетельствует об их клиническом выздоровлении и высокой эффективности антивирусного препарата.

3. Антивирусная терапия препарата «Лаферон» была эффективна только у 8 пациентов, что составило 30,8%, а у 18 (69,2%) наступил рецидив.

4. Анализ эффективности проведенного лечения показал необходимость проведения активной пролонгированной неспецифической иммунотерапии у больных с папилломатозом гортани сразу после хирургического вмешательства, через 6 мес, 1 и 1,5 года.

Таким образом, вышеизложенные выводы наводят на размышление о том, что дальнейший прогресс антивирусной терапии при папилломатозе гортани «Аллокин-альфа» мы связываем с внедрением в практику метода подбора индивидуальных схем его введения и продолжительности курса лечения для каждого пациента.

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. – М., 1999. – 15 с.
2. Богомильский М.Р., Солдатский Ю.Л., Маслова И.В., Нурмухаметов Р.Х. Врожденный ювенильный респираторный папилломатоз гортани // Вестн. оториноларингологии. – 1998. – №6. – С. 28-29.
3. Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. – М., 1980. – С. 175.
4. Нурмухаметов Р.Х., Онуфриева Е.К., Солдатский Ю.Л., Бродский М.Ю. Влияние типов вируса папилломы человека на течение респираторного папилломатоза и эффективность интерферонотерапии у детей // Вестн. оториноларингологии. – 2000. – №2. – С. 37-40.
5. ХаитовЗ.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – №5. – С. 4.
6. Чумаков Ф.И., Шустер М.А., Селин В.Н. Ювенильные папилломы дыхательных путей у взрослых // Вестн. оториноларингологии. – 1986. – №1. – С. 46-50.
7. Mounts P., Kashima H. // Laryngoscope (St Louis). – 1984. – Vol. 94, № 1. – P. 28-33.
8. Mounts P., Shaw K.V., Kashima H. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1982. – Vol. 79. – P. 5425-5429.
9. Cheng L., Leibovich B.C., Cheville J.C., Ramnani D.M., et al. Squamous papilloma of the urinary tract is unrelated to condyloma acuminata // Cancer. – 2001. – Vol. 88, N.7. – P. 1679-1686.
10. Delank W., Khanavkar B., Nakhosteen J.A., Stoll W. A pilot study of autofluorescent endoscopy for the in vivo detection of laryngeal cancer // Laryngoscope. – 2000. – Vol. 110. – P. 368-373.
11. Derkay C.S. Recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111. – P. 57-69.
12. Uloza V. The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery // Arch. Otorhinolaryngol. – 2000. – Vol. 257. – P. 498-501.
13. Черныш С.И. Аллокины, противовирусные и противоопухолевые препараты нового типа // Матер. XII нац. конгресса: «Человек и лекарство». – 2005. – С. 723.
14. Chernysh S. I., Kim S. I., Bekker G. P. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects // Proceedings of National Academy of Science (USA). – 2002. – Vol. 99(20). – P. 12628-12632.

Поступила в редакцию 30.11.12.

© Ф.Д. Евчев, А.Ф. Евчева, 2013

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АЛОКІН-АЛЬФА В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВ ПАПІЛОМАТОЗУ ГОРТАНІ

Євчев Ф.Д., Євчева А.Ф. (Одеса)

Резюме

Обстежено 50 хворих на рецидив папіломатозу гортані, з них 23 жінок і 27 чоловіків. Автори застосували Лаферон та Алокін-альфа після хірургічного видалення папілом у 50 хворих на рецидивуючий папіломатоз гортані. Дослідження показали, що у хворих, які отримували Алокін-альфа за схемою результат був більш ефективнішим в порівнянні з Лафероном, тобто рецидив був тільки у 2 хворих (8,3 %). Таким чином, встановлено, що Алокін-альфа обов'язково посилює антирецидивну систему організму, тому включення до хірургічного лікування Алокіна-альфа, сприяє нормалізації метаболічних та імунологічних показників, що зменшує ризик рецидив захворювання.

Ключові слова: папіломатоз гортані, рецидив, лікування, алокін-альфа.

EXPERIENCE OF ALLOKIN-ALFA APPLICATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT LARYNGEAL PAPILOMATOSIS

Yevchev F.D., Yevcheva A.F. (Odessa)

Summary

We examined 50 patients with recurrent laryngeal papillomatosis. Among them: 23 women and 27 men. Authors used Laferon and Allokin-Alfa after surgical removal of papilomas in 50 patients with the relapse of laryngeal papillomatosis. The researches showed, that application of Laferon-alfa by plan is more effective than the use of Laferon, i.e. the relapse was found among only 2 patients (8,3%). Thus, it was established, that Allokin-Alfa obviously increases the effect against the development of relapse. That's why the inclusion of Allokin-Alfa into the surgical treatment favours the normalization of metabolic and immune indicators, which reduces the risk of relapse.

Key words: laryngeal papillomatosis, recurrent, treatment, Allokin-Alfa.