

*Т.Ю. ЗАПОРОЖЕЦЬ**, *І.В. ЛОСКУТОВА**, *А.Ю. КОНОВАЛОВ***,
*Ю.К. ЗАПОРОЖЕЦЬ***

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ПАПІЛОМАТОЗ ГОРТАНІ З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ «СУБАЛІН»

**ДЗ «Луганський державний медичний університет»; **Луганська міська клінічна багатопрофільна лікарня №1 (гол. лікар – О.Я. В'язовик)*

Питання етіології, механізму розвитку та лікування при рецидивуючому респіраторному папіломатозі (РРП) в практиці отоларинголога були та й залишаються відкритими та дискутабельними. РРП – найбільш часте доброякісне новоутворення гортані. Вірус папіломи людини (ВПЛ) відноситься до ДНК-складових вірусів. На сучасному етапі виявлено понад 100 типів ВПЛ у первинно-доброякісних та злоякісних новоутвореннях шкіри та слизової оболонки. За даними різних авторів, папіломи гортані складають від 16 до 58% від усіх доброякісних новоутворень гортані з приблизно однаковою частотою ураження чоловіків та жінок [3, 5, 7]. Вірус довгий час може існувати латентно, не викликаючи росту папілом, тоді як його активація може бути спровокована пригніченням імунної системи внаслідок травм, іншого інфекційного захворювання, інфекцій та ін. Наявність супутньої патології, а саме: рефлюксо-езофагальної хвороби, хронічного тонзиліту, хронічних запальних захворювань ротової порожнини – обумовлює постійне підвищене антигенне навантаження та приводить до формування вторинного імунодефіцитного стану на місцевому рівні, що, в свою чергу, цілеспрямовано впливає на частоту розвитку рецидивів папілом. У зв'язку з частим рецидивуванням РРП, бурхливим ростом та анатомічною вузкістю просвіту гортані розповсюдження та ріст папілом спричиняє порушення голосоутворення, а в майбутньому викликає звуження голосової щілини та стеноз [4, 8-10].

На сьогодні запропоновано багато різних методик як медикаментозного лікування, так і хірургічного втручання при РРП. Тому відсутність радикальної етіологічної та патогенетичної терапії диктує основні положення тактики ведення такої категорії хворих: неодноразове і ретельне видалення папілом, гістологічне вивчення видаленого матеріалу на предмет його малигнізації та призначення ад'ювантної імунокоригуючої терапії з метою збільшення строків ремісії.

Визначено, що у більшості пацієнтів з РРП діагностуються значні зміни системного імунітету, а саме: пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів за рахунок зниження їх Т-кілерної функції на тлі загального кількісного збереження, а також діагностуються порушення в системі неспецифічної ланки імунітету, зменшення функціональної активності фагоцитів та кількісне зниження популяції натуральних кілерів, що являються основними механізмами антивірусного захисту [10].

Для ад'ювантної імунотерапії широко використовуються препарати, які є індукторами ендogenous інтерферону (ІФН). Нашу увагу привернув до себе препарат сучасного виробництва «Субалін» для місцевого лікування хворих на папіломатоз гортані в перед- та післяопераційний періоди [1]. Функціональні характеристики пробіотичних препаратів включають життєздатність, антагоністичні властивості проти бактеріальної інфекції, а також імуномодуляцію. Із штаму *Vaccilus subtilis* 2335 та плазміни

pВМВ 105, які кодують синтез секреторного ІФН, було сконструйовано рекомбінантний штам, що став оригінальною основою біопрепарату «Субалін». Одна доза препарату містить $1-8 \times 10^9$ живих мікробних клітин *Vaccilus subtilis* 2335/105. Антивірусний ефект субаліну зумовлений унікальною здатністю препарату до синтезу ІФН та інтенсивною стимуляцією місцевого (мукозального) імунітету. Важливою особливістю препарату є його здатність не лише продукувати екзогенний ІФН, але й індукувати ендогенний ІФН. В результаті досліджень виявлено, що ІФН- α_2 синтезується *Vacillus subtilis* в процесі презентації антигену Th0-лімфоцитам та індукує експресію специфічного рецептора ІЛ-12, який стимулює рецептор ІЛ-18 на Т-лімфоцитах, а це необхідно для розвитку Th1 імунної відповіді, а також активує макрофаги для цитолізу. Доведена здатність субаліну активувати проліферацію CD4+ Т-клітин, який був порівняний з лімфопроліферацією конканаваліну А. В експериментах доведено, що субалін активує макрофаги та НК-клітини. Проведені дослідження показали стимулюючий ефект препарату на клітини МФС як при внутрішньобрюшинному, так і при пероральному введенні. Субалін підвищував функціональну активність макрофагів перитонеального ексудату *in vivo*.

Метою роботи було вивчення впливу субаліну на подовження строків ремісії у хворих на РРП в перед- та післяопераційний періоди.

Матеріали роботи

На базі оториноларингологічного відділення Луганської міської клінічної багатопрофільної лікарні №1 було обстежено 36 пацієнтів (віком від 18 до 56 років) з РРП в період з 2009 по 2012 р. Хворі зверталися у відділення зі скаргами на дисфонію, осиплість голосу, троє (8,3%) з них відмічали скарги на утруднення дихання. Усі пацієнти були розподілені на 2 групи: основну – кількістю 20 осіб, що складало 55,6 %, та групу зіставлення з 16 (44,4%). Обстежувані в групах були рандомізовані за статтю, віком і тривалістю захворювання.

В усіх хворих проводилося загальноприйняте обстеження, згідно з протоколами лікування при РРП: збір скарг та анамнезу

захворювання, об'єктивне обстеження ЛОР-органів, непряма ларингоскопія, клінічні та біохімічні аналізи крові.

В обох групах виконувалось ендоскопічне видалення папілом із голосових складок. Задля оглядового відображення гортані нами було використано ларингоскоп за LINDHOLM довжиною 15 см, дистальною шириною 18 см, з нагрудною опорою за KLEINSASSER. Це забезпечувало нам панорамний огляд усієї гортанно-глоткової поверхні та добрий огляд надгортанника, ділянки черпалоподібних хрящів, грушовидних карманів та підголосової порожнини.

В післяопераційному періоді призначалися протизапальні засоби, протинабрякові, сечогінні, антигістамінні, а також лаферобіон, який є рекомбінантним людським інтефероном, що відповідає інтерферону $\alpha_2\beta$. Препарат використовувався в ін'єкціях по 3 млн. тричі на тиждень протягом 1 міс. У пацієнтів основної групи додатково застосовувалися ендоларингеальні вливання препарату «Субалін», флакон якого розчинявся в 5 мл ізотонічного розчину хлористого натрію *ex tempore*. У хворих групи зіставлення вливання проводилися такими загальноприйнятими препаратами, як діоксидин, дексаметазон, адреналін.

Отримані дані оброблялись математично з використанням прикладних програм, розрахованих на обробку медичної інформації [6].

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного комплексного (медичного та хірургічного) лікування поліпшення було досягнуто в усіх 100% пацієнтів. У всіх обстежуваних відновилося вільне дихання та голос. Лише у 5 хворих залишилася захриплість голосу, що пов'язано з численними попередніми хірургічними втручаннями на гортані. Загальний стан був на задовільному рівні. Спостереження за пацієнтами в обох групах проводилось протягом усього дослідного періоду, а саме – протягом 4 років.

В основній групі у 12 хворих, що складало 60%, рецидиви не відмічалися протягом усього періоду спостереження. Усі пацієнти обох груп взяті під диспансер-

не спостереження без обговорювання строку його зняття. В групі зіставлення стійку

ремісію було отримано лише в 4 пацієнтів, що становило 25%.

Строки рецидивування у обстежуваних хворих

Строки рецидивування	Основна група (n=20)	Група зіставлення (n=16)
	кількість спостережень	
Ранні (до 3 міс)	-	1 (6,25%)
Пізні (від 3 міс до 1 року)	4 (20%)	6 (37,5%)
Віддалені (більше 1 року)	4 (20%)	5 (31,25%)

З таблиці видно, що у пацієнтів основної групи ранніх рецидивів не було, тоді як в групі зіставлення 1 (6,25%) хворий звернувся зі скаргами на появу охриплості голосу та виникаюче ускладнення дихання. У цього обстежуваного проведено повторне хірургічне втручання з подальшою місцевою імунокорекцією «Субаліном». Рецидиви в пізні строки в основній групі виявлено у 4 (20%) осіб, тоді як в групі зіставлення – у 6 (37,5%). Усім хворим на РРП з основної групи призначались повторно курси місцевої та загальної імунокорекції препаратами «Субалін» та «Лаферобіон», відповідно, без хірургічного втручання. Задовільний результат було досягнуто також у всіх хворих, що дало змогу подовжити період ремісії без хірургічного втручання. У пацієнтів з групи зіставлення проведено повторне хірургічне втручання з наступною місцевою та загальною імунокорекцією [2]. Рішення щодо виконання хірургічного втручання в обох групах приймалося залежно від ступеня розповсюдження папілом по голосовим складкам та їх впливу на голосоутворення і ускладнення дихання. Віддалені рецидиви зареєстровано у 4 (20%) обстежуваних основної групи та у 5 (31,25%) – з групи зіставлення. В усіх цих пацієнтів проведено повторне хірургічне втручання. В післяопераційному періоді призначався «Субалін» для ендоларингеальних вливань з курсом «Лаферобіону», а також через 2 міс виконувалось профілактичне місцеве лікування субаліном. У

осіб, в яких було виявлено рецидиви РРП, після повторного лікування з використанням місцевої імунокорекції препаратом «Субалін» на даний момент повторів хвороби відмічено не було.

Таким чином, введення препарату «Субалін» до схеми лікування хворих на РРП дало виражений задовільний результат з перспективою подовження періоду ремісії, що позитивно впливає на загальносоціальне життя цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. У пацієнтів з РРП дуже складно досягти тривалих періодів ремісії без хірургічного втручання, використовуючи для лікування лише загально прийняті схеми. Це видно з відсоткового співвідношення рецидивів хвороби у обстежуваних осіб групи зіставлення – 75%, в основній групі – 40%.

2. Повторні хірургічні втручання у пацієнтів основної групи були використані лише в 20% випадків рецидивів, тоді як в групі зіставлення вони проводилися в усіх 75%.

3. Включення імуноактивного препарату «Субалін» до схеми місцевого лікування дозволило досягти подовження періоду ремісії у 60% хворих основної групи. Проведення повторного лікування пацієнтів в обох групах з призначенням комбінації «Субаліну» та «Лаферобіону» також привело до досягнення задовільного результату та подовження строку ремісії.

1. Белявская В.А. Адьювантные свойства рекомбинантного пробиотика субалина, продуцирующего интерферон / В. А. Белявская, Г. М. Игнатъев, Н. В. Литвяков, Н. В. Чердынцева // Журн. микробиологии. – 2001. – № 6. – С. 77-82.
2. Гаращенко Т.И. Исследование иммунологических показателей у детей с папилломатозом гортани и возможные пути иммунокоррекции / Т.И. Гаращенко, Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров // Вестн. оториноларингологии. – 1996. – №4. – С. 15-18.
3. Исмаилов И.Ф. Папилломатоз гортани. Есть ли эффективный метод лечения? / И. Ф. Исмаилов // Оториноларингология. – 2009. – №5. – С. 63-68.
4. Каримова Ф.С. Лечение папилломатоза гортани индукторами интерферона / Ф.С. Каримова, Г. Ф. Иванченко, С. С. Григорян // Вестн. оториноларингологии. – 2000. – №5. – С. 54-57.
5. Карпищенко С. Рецидивирующий респираторный папилломатоз / С. Карпищенко, Е. Катинас, Л. Кучерова // Врач. – 2012. – №1. – С. 11-14.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
7. Нурмухаметов Р.Х. Оценка образования антител к интерферону и их влияние на эффективность интерферонотерапии у детей с ювенильным респираторным папилломатозом / Р. Х. Нурмухаметов, Е. К. Онуфриева, Ю. Л. Солдатский [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2000. – №4. – С. 22-25.
8. Плужников М.С. Современные подходы к комбинированному лечению рецидивирующего респираторного папилломатоза / М. С. Плужников, М. А. Рябова, С. А. Карпищенко, Е. Б. Катинас // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – №4. – С. 29-37
9. Солдатский Ю.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы / Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриева, Ю.В. Стрыгина, И.Е. Погосова // Вестн. оториноларингологии. – 2009. – №4. – С. 66-71
10. Garland S.M. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases / S. M. Garland, M. Hernandez-Avila, C. M. Wheeler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – №356(19). – P. 1928-1943.

Надійшла до редакції 08.11.13.

© Т.Ю. Запорожець, І.В. Лоскутова, А.Ю. Коновалов, Ю.К. Запорожець, 2014

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РЕСПИРАТОРНЫМ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТА «СУБАЛИН»

Запорожець Т.Ю., Лоскутова І.В., Коновалов А.Ю., Запорожець Ю.К. (Луганск)

Резюме

Установлено, что больным рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани включение иммуноактивного препарата «Субалин» по схеме местного лечения позволяет продлить сроки ремиссии и сократить количество оперативных вмешательств.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, лечение, «Субалин».

CLINICAL EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS OF THE LARYNX USING IMMUNOREACTIVE DRUG «SUBALIN»

Zaporozhets T.Yu., Loskutova I.V., Kononov A.Yu., Zaporozhets Yu.K. (Lugansk)

Summary

We have found that patients with recurrent respiratory papillomatosis of the larynx inclusion immunoreactive drug Subalin scheme topical treatment can prolong remission and reduce the number of surgical interventions.

Keywords: laryngeal papillomatosis, treatment, «Subalin».