

УДК:616.22:61.321-08

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА У ЛИЦ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ВПГ I, II ТИПОВ)

Проф. Г. И. Гарюк, доц. Е. А. Куликова, Зуетир Самир

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Доказано, что дифференцированное применение иммуномодуляторов эрбисол и циклоферон по разработанной нами методике приводит к ликвидации клинических проявлений обострения хронического ларингита и нормализации лабораторных показателей. Сделан вывод о целесообразности исследования ряда интерлейкинов сыворотки крови и С-реактивного белка, в том числе у лиц с персистенцией герпесвирусной инфекции.

Ключевые слова: хронический ларингит, герпесвирусная инфекция, лечение, иммуномодуляторы.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ІММУНОМОДУЛЯТОРІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ЛАРИНГІТУ В ОСІБ ІЗ ПЕРСИСТЕНЦІЄЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ (ВПГ I, II ТИПІВ)

Проф. Г. І. Гарюк, доц. О. О. Кулікова, Зустрі Самір

Доведено, що диференційне застосування імуномодуляторів ербісол і циклоферон за розробленою нами методикою ліквідує клінічні прояви загострення хронічного ларингіту і нормалізує низку лабораторних показників. Дійшли висновку про доцільність дослідження деяких інтерлейкінів сироватки крові для підбору імуномодулятора і контролю ефективності лікування, у тому числі в осіб із персистенцією герпесвірусної інфекції.

Ключові слова: хронічний ларингіт, герпесвірусна інфекція, лікування, імуномодулятори.

DIFERENCIAL USE OF IMMUNOMODULATORS IN TREATMENT OF CHRONIC LARYNGITIS IN PATIENTS WITH PERSISTENT HERPES VIRUS INFECTION (HERPES SIMPLEX VIRUS)

G. I. Garjuk, E. A. Kulikova, Zuetir Samir

It is shown that the use of immunomodulator Erbisol and cycloferon according to our method causes the elimination of the clinical manifestations of acute exacerbations of chronic laryngitis and normalization of laboratory parameters. The conclusion about the usefulness of this drugs in the treatment of chronic laryngitis, including those with persistent herpes virus infection.

Key words: chronic laryngitis, herpes virus infection, treatment, immunomodulator.

Хронический ларингит (ХЛ) — распространенное заболевание верхних дыхательных путей, лечение которого представляет в ряде случаев трудную задачу из-за недостаточно изученного патогенеза заболевания и неблагоприятных исходов у некоторых пациентов (ХЛ рассматривается клиницистами как предраковое заболевание). В большинстве случаев ХЛ развивается как следствие острой вирусной инфекции дыхательных путей и раздражения слизистой оболочки

гортани различными патогенными факторами: алкоголем, табакокурением, профессиональными вредностями, бактериальными, вирусными и грибковыми аллергенами. Общеизвестна многофакторность причин, ведущих к формированию и обострению ХЛ [4, 6].

Анализируя данные литературы, обращает внимание недостаточная разработка проблемы контроля течения ХЛ в целостном организме, то есть проблема реактивности [1, 2].

Доказано, що в розвитку хронічного запального процесу ведучу роль грають порушення в імунній системі організму [1, 3, 4]. По сучасним уявленням, глибоко розкрити механізми порушень імунітету можна, вивчаючи фактори міжклітинної кооперації кліток імунної системи і, в частині, «цитокінової мережі» [5, 7, 9].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під наглядом перебувало 189 хворих з загостренням ХЛ в віці від 25 до 58 років, перебуваючих в 2009–2012 рр. на стаціонарному лікуванні в ГКБ № 30 г. Харків (клінічна база ЛОР-кафедри ХМАПО).

ЛОР-діагноз обстежених хворих встановлювався на основі класичного ЛОР-огляду з включенням ларингостробоскопії, бактеріологічного, цитологічного дослідження мазків з найбільш уражених ділянок гортани. Усім хворим зроблено клінічні аналізи крові та сечі. Контрольну групу склали 20 здорових осіб в віці від 29 до 49 років (не мали хронічних захворювань та рецидивуючої герпесвірусної інфекції в анамнезі). Діагноз персистуючої герпесвірусної інфекції встановлювали імуноферментним дослідженням крові на специфічні антигерпесвірусні IgM та IgG. Тестування проводили на базі лабораторії вірусних інфекцій ГУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України». Усім хворим та особам контрольної групи також методом імуноферментного аналізу (ИФА) в сироватці крові визначали рівень прозапальних інтерлейкінів: γ -ИФН, фактора некрозу пухлини (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6 та протизапального ИЛ-4. Нормальними рівнями досліджуваних показників вважали отримані у здорових осіб величини в межах 5–95% центилей. Середній рівень γ -ИФН в контрольній групі

склав $10,15 \pm 2,07$ пг/мл (2,22–11,12 пг/мл), ФНО- α $7,74 \pm 2,7$ пг/мл (1,1–9,95 пг/мл), ИЛ-1 — $297,3 \pm 24,5$ пг/мл (40,91–631,82 пг/мл), ИЛ-4 — $91,09 \pm 24,4$ пг/мл (3,6–224 пг/мл), ИЛ-6 — $7,86 \pm 2,7$ пг/мл (1,76–10,68 пг/мл). Усім хворим також проведено визначення рівня С-реактивного протеїну (СРП) сироватки крові як загальноприйнятого показника активності запального процесу [3], в тому числі у хворих ХЛ. У цих же хворих ми досліджували системний імунітет 1-го рівня, в частині визначали в крові кількість CD3⁺, CD25⁺, CD56⁺-кліток з допомогою моноклональних антитіл та мікроскопічної техніки. По результатам цих досліджень ми визначили інтегральний показник — імунорегуляторний індекс (ИРИ) [1].

Обробку первинного матеріалу здійснювали з використанням універсальних статистичних пакетів для персонального комп'ютера Statistika 6.0 для Windows xp, Excel 2003. Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували параметричний t-критерій Ст'юдента. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$. Достовірність відмінностей непараметричних параметрів (%) визначали за критерієм Пірсона χ^2 . Розрахунок перевірено з допомогою StatGraphics.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отримано результати досліджень маркерів ГВІ в крові досліджуваних хворих (специфічні антигерпесвірусні IgM та IgG, табл. 1). При виявленні в крові антигерпесвірусного IgM к ВПГ I, II типу встановлювали загострення ГВІ, виявлення IgG к ВПГ I, II типу — як інфікування в анамнезі.

Усі хворі були розділені на групи відповідно до виявлених маркерів к специфічним антигерпесвірусним IgM та IgG: хворі з загостренням (персистенцією) герпесвірусної інфекції (ВПГ I, II типів) — 41 особа (положительні результати ИФА

Таблиця 1

Виявлення маркерів ГВІ в крові хворих хронічним ларингітом

Діагноз обстежених хворих	Кількість обстежених хворих та здорових осіб	Позитивні результати ИФА к ВПГ I, II типів		Отрицательні результати
		IgM	IgG	IgG
Хворі з загостренням ХЛ	189	41 (21,6%)*	125 (66,2%)	23 (12,2%)*
Здорові особи (контрольна група)	20	0	13 (65%)	7 (35%)

Примітка: відмінність між групами достовірною, перевірено за критерієм Пірсона χ^2 . Розрахунок перевірено з допомогою StatGraphics; * $p < 0,05$.

к специфическим антигерпесвирусным IgM к ВПГ I, II типа) и больные без персистенции ГВИ — 148 человек (125 человек с отсутствием обострения ГВИ и 23 человека с отрицательными результатами ИФА к ВПГ I, II типов).

Принимая во внимание участие цитокинов в реакциях противовирусного иммунитета, мы определили уровень спонтанной индукции ряда цитокинов и СРП в сыворотке крови у обследованных больных с ХЛ. Получено содержание уровней цитокинов (интерлейкинов) и СРП в исследуемых группах больных и у здоровых (контрольная группа) в динамике (до и после лечения с интервалом 1 месяц, табл. 2).

Исследование уровня цитокинов у большинства обследуемых больных выявило повышение уровня γ -ИФН у больных ХЛ без персистенции ВПГ I, II типов в период обострения: $23,2 \pm 0,9$ пг/мл, что достоверно выше, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,05$), у этих же больных имело место повышение ИЛ-1 и ФНО- α . Это нормальная закономерная реакция иммунитета на воспалительный процесс.

Больных с обострением ГВИ (41 человек — положительные результаты ИФА к IgM ВПГ I, II типов) в соответствии с клинической картиной мы разделили на 2 группы: 1-А — с тяжелыми клиническими проявлениями ХЛ (острая боль в горле, яркая воспаленная слизистая гортани с обилием мокроты, определяемая при непрямой ларингоскопии), у 5 из них при поступлении установлен стеноз гортани I стадии; группа 1-Б — с длительным вялотекущим течением ХЛ, большинство пациентов уже лечились амбулаторно,

и направлены в стационар в связи с неэффективностью лечения. Именно в подгруппе 1-А было выявлено повышение уровней всех определяемых интерлейкинов, что характеризуется как «интерлейкиновый взрыв», в том числе повышение содержания γ -ИФН сыворотки крови, ИЛ-1 и ИЛ-6. В группе 1-Б имелся дисбаланс цитокинового профиля: снижение уровня γ -ИФН и ФНО- α на фоне повышения ИЛ-1 и ИЛ-6.

Установка у больного с ХЛ активации персистирующей ГВИ, в частности вируса простого герпеса, требует назначения этиотропной антигерпесвирусной терапии. На современном этапе развития медицинской науки «золотым стандартом» супрессивной противогерпетической терапии являются препараты ацикловир и его производные, в связи с чем 41 больному с установленной активацией ГВИ назначали валоцикловир 500 мг 2 раза в сутки 5–6 дней.

В группе 1-А (при тяжелом течении обострения ХЛ на фоне персистирующей ГВИ) одновременно в первые 5 дней назначали системные глюкокортикоиды: 4 мг дексаметазона внутримышечно 2 раза в день — 2 дня и затем 1 раз в день — 3 дня (до отмены). В этой же группе (с повышенным уровнем γ -ИФН) больным с 6 дня назначался иммуномодулятор эрбисол по разработанной нами методике [8] местно: введение его в преднадгортанниковое пространство по 1 мл 1 раз в день № 5, затем в той же дозе через день. На курс — 10 инъекций, которые обычно заканчивали после выписки амбулаторно.

Эрбисол представляет собой комплекс низкомолекулярных органических соединений

Таблица 2

Содержание уровней цитокинов и СРП в сыворотке крови больных исследуемых групп в динамике (интервал исследований 1 месяц)

Показатели	Больные ХЛ без персистенции ВПГ, S тип (обострение) n = 127	Больные ХЛ без персистенции ВПГ, S тип (ремиссия) n = 127	Больные ХЛ с персистенцией ВПГ, S тип (обострение) n = 41		Больные ХЛ с персистенцией ВПГ, S тип (ремиссия) n = 41	Здоровые лица n = 20
			Группа 1-А n = 21	Группа 1-Б n = 20		
γ -ИФН, пг/мл	$25,7 \pm 1,8^{1,2,3}$	$7,6 \pm 0,5$	$25,7 \pm 1,8^{1,2}$	$3,6 \pm 0,5^1$	$7,2 \pm 0,7$	$10,2 \pm 2,1$
ИЛ-1, пг/мл	$705,1 \pm 58,9^{1,2}$	$356,7 \pm 0,3^2$	$685,7 \pm 86,2^{1,2}$	$705,1 \pm 58,9^{1,2}$	$289,8 \pm 13,9^2$	$297,3 \pm 24,5$
ИЛ-4, пг/мл	$146,4 \pm 13,8^2$	$10,4 \pm 3,7^2$	$146,4 \pm 13,8^{1,2}$	$10,4 \pm 3,7$	$8,8 \pm 0,7^2$	$91,1 \pm 4,4$
ИЛ-6, пг/мл	$29,5 \pm 0,8^1$	$23,2 \pm 0,3^1$	$23,6 \pm 1,8^1$	$35,2 \pm 0,3^1$	$24,5 \pm 2,4^1$	$7,9 \pm 0,8$
ФНО- α , пг/мл	$23,6 \pm 1,8^{1,2,3}$	$1,6 \pm 0,1^2$	$23,6 \pm 1,8^1$	$3,6 \pm 0,1^1$	$2,7 \pm 0,3^2$	$7,7 \pm 0,7$
СРП, мг/л	$9,3 \pm 0,5^{1,2}$	$2,4 \pm 0,3^2$	$8,6 \pm 0,8^{1,2}$	$6,6 \pm 0,1^{1,2}$	$3,1 \pm 0,6^3$	$2,1 \pm 0,4$

Примечание: ¹ — достоверность отличий в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$); ² — достоверность отличий между группами с обострением ГВИ и вне обострения (ремиссия) ($p < 0,05$); ³ — достоверность отличий в каждой из подгрупп между лицами с персистенцией ВПГ I, II типов или без нее ($p < 0,05$).

негормонального походження, отриманих із ембріональної тканини великого рогатого скоту. Препарат містить олигопептиди, нуклеотиди та амінокислоти. Основний ефект препарату: впливає на макрофагальне звено імунітету, а також через N- та T-кіллери. В той же час він виробляє дію, активуючи T-лімфоцити та стимулюючи продукцію ряду цитокінів протівовірусної дії.

В групі 1-Б проводили замість терапію інтерферонами (виферон по 1 000 000 ЕД в ректальних суппозиторах 2 рази на день — 5 днів, а з 6-го дня ці хворі отримували введення інтерферогену циклоферон також в передгортанникове простір за схемою: 1 мл препарату в 1 та 2 дні, потім через день до 10 ін'єкцій, які закінчували амбулаторно після виписки зі стаціонару). Циклоферон є низькомолекулярним індуктором синтезу інтерферону, що визначає широкий спектр його біологічної активності (протівовірусної, імуномодулюючої, протівовоспалювальної, антипроліферативної, протівопухлинної). Препарат індуктує високі титри α -, β - та γ -інтерферону в органах та тканинах, які містять лімфоїдні елементи, проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Решта хворі отримували стандартну терапію без включення імуномодуляторів.

Контроль ефективності лікування здійснювався порівнянням швидкості регресу клінічних ознак ХЛ, а також динамікою лабораторних показників ознак запалення в клінічному аналізі крові (лейкоцитоз, СОЕ), зниження рівня С-реактивного білка (СРП) сироватки крові та нормалізації імунорегуляторного індексу крові (ІРІ) — як найбільш адекватно відображуючі стан

запального процесу. Показники визначали до початку лікування та через 10 днів (табл. 3).

Встановлено, що у хворих 1 групи, які отримували комплекс лікування місцеве введення імуномодулятора, на 3–5 днів раніше, ніж у 2 групі, покращилася клініка перебігу ХЛ: слизова оболонка гортани набувала нормального блідо-розового кольору, зменшувалася набутість голосових складок, зник кашель, голос нормалізувався. У цих же хворих регрес запального процесу супроводжувався нормалізацією стробоскопії гортани, позитивною динамікою лабораторних показників (табл. 3).

Зазвичай всі хворі переносять лікування добре. Лише у 2 (9,5%) хворих, які мали супутній хронічний гепатит, на 2–3 день лікування з'явилися симптоми загострення хронічного гепатиту: ранкова нудота, біль середньої інтенсивності в правому підбер'язі, які зникли через 2 дні та не вимагали скасування препарату або додаткового лікування. Решта побічних ускладнень ми не спостерігали. За нашими спостереженнями, хворі ХЛ з персистенцією ГВІ, які отримували комплекс лікування місцеве введення імуномодулятора, мали кращі показники стійкої ремісії при катamnестичному спостереженні в перебігу 1 року порівняно з контрольною групою (лікування без імуномодуляторів).

Повторно обстежені хворі були оглянуті через 1 місяць та через 1 рік після первинного обстеження та лікування.

При повторному обстеженні інтерлейкінов сироватки крові через 3–4 тижнів після виписки (інтервал досліджень в середньому 1 місяць) рівні інтерлейкінов сироватки крові в цілому нормалізувалися, за винятком ІЛ-6. З нашої точки зору, це заслуговує

Таблиця 3

Динаміка показників запального процесу у хворих ХЛ через 10 днів після початку лікування

Показники	Хворі ХЛ з персистенцією ВПГ, S тип (загострення), n = 41		Хворі ХЛ без персистенції ВПГ, S тип, n = 148		Здорові особи, n = 20
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Лейкоцитоз крові	10,2 ± 0,1 ¹	6,0 ± 0,4 ²	10,0 ± 0,1 ¹	8,0 ± 0,9 ¹	6,1 ± 0,4
СОЕ	24 ± 2 ¹	10 ± 0,3 ²	21 ± 0,8 ¹	15 ± 0,1 ¹	10 ± 0,04
ІРІ	0,93 ± 0,08 ¹	1,4 ± 0,12 ²	1,22 ± 0,11 ¹	1,26 ± 0,22 ¹	1,66 ± 0,06
СРП, мг/л	9,3 ± 0,5 ¹⁻²	2,4 ± 0,3 ²	8,6 ± 0,8 ¹	5,1 ± 0,6 ¹	2,1 ± 0,4

Примітка: ¹ — достовірність відмінностей порівняно з групою здорових осіб (p < 0,05); ² — достовірність відмінностей в порівнянні між двома групами (p < 0,05).

особого внимания. У некоторых больных ХЛ с активацией ВПГ I, II типов уровень его достигал 87,05 пг/мл, то есть в 10 раз превышал содержание его у здоровых лиц ($7,87 \pm 0,74$ пг/мл).

По литературным данным, ИЛ-6 подавляет выработку ИЛ-1 и ФНО- α [9]. Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Биологический смысл этого кажущегося парадоксального явления сводится к тому, что ИЛ-6 как бы завершает формирование воспалительного процесса, что не наблюдается у ряда больных с ХЛ. Такой тип реакции ИЛ-6, сочетающийся с недостаточно высокими уровнями γ -ИФН и ФНО- α , и обуславливает, по-видимому, активацию персистирующей вирусной инфекции (ВПГ I, II типа) и хронизацию процесса в гортани. В период ремиссии СРП нормализовывался у больных без персистенции ВПГ, и оставался повышенным у некоторых лиц с активацией персистирующей ВПГ даже в сроки 4 недель после клинического выздоровления. По данным литературы, синтез СРП печенью

регулируется различными индукторами, в том числе ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α [7].

ВЫВОДЫ

1. У 21,6% больных ХЛ, по данным клинико-вирусологического обследования, был выявлен рецидив острой ВПГ-инфекции (по положительным результатам ИФА на выявление специфических IgM к ВПГ I, II типов).

2. У больных ХЛ с активацией персистирующей ВПГ I, II типов инфекцией имели место два типа реагирования цитокинов сыворотки крови: I группа (1-А), у больных которой имело место повышение всех исследуемых интерлейкинов, так называемый «цитокиновый взрыв», что свидетельствует о тяжелом характере течения воспалительного процесса и требует интенсивной противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии с последующим контролем показателей; 2 группа (1-Б) — с дисбалансом цитокинового профиля: снижение уровня γ -ИФН и ФНО- α на фоне повышения ИЛ-1 и ИЛ-6.

3. Определение цитокинов сыворотки крови *перспективно* для дифференцированного подбора иммуномодуляторов в лечении больных ХЛ и имеет прогностическое значение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гарюк Г. И. Прогностическое значение иммунологических показателей и маркеров герпесвирусной инфекции у больных обостренным хроническим ларингитом / Г. И. Гарюк, Е. А. Куликова, Зуефир Самир // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2011. — № 5. — С. 38–44.
2. Гарюк Г. И. Содержание цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови больных хроническим ларингитом с персистенцией герпесвирусной инфекции (ВПГ I, II типов) / Г. И. Гарюк, Е. А. Куликова, Зуефир Самир // Annals of Mechnikov Institute. — 2011. — № 4. — С. 271–277. — Режим доступа: www.imiamn.org.ua/journal.htm.
3. Заболотный Д. И. Клиническая иммунология в оториноларингологии: достижения и перспективы / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников // Матер. XI з'їзду оториноларингологів України. — Судак: Вістка, 2010. — С. 85.
4. Иванченко Г. Ф. Современное направление в исследовании и лечении больных хроническим гиперпластическим ларингитом / Г. Ф. Иванченко, Е. В. Демченко // Матер. X съезда оториноларингологов Украины. — Судак: Вістка, 2005. — С. 178–179.
5. Казмирчук В. Роль цитокинів у виявленні функціональних порушень імунітету / В. Казмирчук, Д. Мальцев // Ліки України. — 2003. — № 3. — С. 29–32.
6. Коваленко С. Н. Проблемы диагностики хронического гиперпластического ларингита / С. Н. Коваленко, А. С. Лапченко, Д. Л. Муратов // Вестн. оториноларингологии. — 2006. — № 4. — С. 34–37.
7. Серкова В. К. Вміст цитокинів і С-реактивного протеїну у хворих з хронічною серцевою недостатністю / В. К. Серкова // Укр. кардіолог. журн. — 2006. — № 3. — С. 64–67.
8. Патент на корисну модель № 40422 «Спосіб лікування хронічного ларингіту» / Г. І. Гарюк, УА, О. О. Кулікова, УА. Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.04.2009, бюл. № 7, 2009. — С. 96.
9. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 7–14.