

Современные подходы к комбинированному лечению рецидивирующего респираторного папилломатоза

М.С. ПЛУЖНИКОВ, М.А. РЯБОВА, С.А. КАРПИЩЕНКО, Е.Б. КАТИНАС

Current approaches to combined treatment of recurrent respiratory papillomatosis

M.S. PLUZHNIKOV, M.A. RYABOVA, S.A. KARPISCHENKO, E.B. KATINAS

Кафедра оториноларингологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Среди сложных и неразрешенных проблем современной медицины значительное место занимает респираторный папилломатоз (РПП). Тяжесть заболевания, часто приводящего к инвалидизации больных, нередкие неудачи в лечении заставляют оториноларингологов искать новые пути решения данной проблемы.

По данным разных авторов [8], папилломы гортани составляют 15,9—57,5% от всех доброкачественных образований гортани, с приблизительно одинаковой частотой поражая мужчин и женщин.

Папиллома является доброкачественной опухолью, развивающейся из плоского или переходного эпителия. В связи с частым рецидивированием, бурным ростом и анатомической узостью просвета гортани растущая опухоль приводит к нарушению голосообразовательной, а в последующем, при сужении ее просвета, и дыхательной функции органа. Выделяемые клинически ювенильная и взрослая формы заболевания гистологически идентичны (фиброэпителиальная опухоль), однако существенно различаются по клиническому течению: при ювенильном папилломатозе отмечается высокая степень рецидивирования и чаще встречаются распространенные формы, а у взрослых есть риск малигнизации папиллом.

Этиологию заболевания связывают с ДНК-содержащим вирусом папилломы человека (ВПЧ), геном которого в настоящее время полностью известен. ВПЧ относится к семейству паповавирусов, к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочечной ДНК [3, 28]. ВПЧ обладает эпителиотропностью и обнаруживается в коже, а также в слизистой оболочке рта, конъюнктиве, пищеводе, бронхах, прямой кишке, половых органах. О репликации ВПЧ и об индуцируемой им трансформации клеток известно очень мало. В литературе имеются сведения о том, что внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия слизистых оболочек (базальный слой). Трансформированные базальные клетки эпителия начинают делиться, в результате чего образуется папиллома. В этих пролиферирующих клетках вирусные частицы либо не образуются, либо находятся в небольшом количестве. Полная репликация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия (поверхностных эпителиоцитах слизистой оболочки) [4, 10, 12]. Рецидивирование папиллом связывают

с наличием латентной инфекции в морфологически здоровой ткани рядом с папилломами, что подтверждено обнаружением ВПЧ в неизменном эпителии. Вирус длительно может существовать латентно, не вызывая роста папиллом, а активизация процесса может быть спровоцирована угнетением иммунной системы вследствие любой другой причины: интеркуррентное заболевание, травма, инфекция и т.д.

Современная молекулярная гибридизационная техника позволяет идентифицировать около 70 типов вирусов ВПЧ. С папилломатозом респираторного тракта связаны прежде всего типы 6 и 11, подтверждается также наличие вирусов 8, 16, 18, 30, 31 и др.

Основной причиной интереса к ВПЧ является его онкогенный потенциал, проявляющийся как в клинических наблюдениях малигнизации респираторных папиллом [31, 32], так и в частом обнаружении ДНК ВПЧ в плоскоклеточных карциномах головы и шеи различных локализаций без предшествующей истории заболевания РПП [37]. Частота озлокачествления респираторных папиллом по данным разных авторов составляет 2—3% [27]. Если в гистологической практике принято различать онкогенный 16/18 тип вируса папилломы человека и неонкогенный 6/11 тип, то по отношению к РПП подобные закономерности не определены, поэтому роль типирования вируса в тактике лечения этих больных пока остается неясной. Попытки многих исследователей [8, 30] выяснить прогностическое значение типа ВПЧ также показали, что клиническое течение заболевания не зависит от типа вируса.

Известно, что процессы нормальной клеточной дифференцировки, пролиферации, а также неопластические изменения находятся под контролем иммунной системы. Поэтому естественно ожидать определенных изменений, связанных с функционированием Т-клеточного иммунитета при вирусиндуцированной опухоли, которой является папиллома гортани. Клиническое течение папилломавирусной инфекции (активное, субклиническое или латентное) также во многом зависит от состояния иммунной системы. Так, по данным Г.Ф. Иванченко и Ф.С. Каримовой [8], дефицит системы интерферона и показателей Т-клеточного иммунитета выявляются у 98% больных с частыми рецидивами папиллом. О важности CD4+ и/или CD8+ Т-клеточных реакций в контроле папилломавирусной инфекции у больных с Т-клеточной иммуносупрессией может свидетельствовать большое число заболеваний, ассоциированных с ВПЧ различных типов. Гистологические исследования также подтвержда-

© Коллектив авторов, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 4: 29—37

ют наличие Т-клеточной инфильтрации в биоптатах кожи [29] и слизистых оболочек [24] в случаях самопроизвольного регресса папиллом.

Экспериментальное изучение иммунных реакций на ВПЧ затруднено, ввиду чрезвычайной специфичности этих вирусов и отсутствия *in vitro* клеточной культуры, которая поддерживает полный инфекционный цикл. Локальность и выраженная специфичность данной патологии объясняет интерес именно к местным защитным реакциям организма на папилломавирусную инфекцию.

Значительную роль в развитии рецидивов заболевания играет гастроэзофагальный рефлюкс, особенно при локализации папиллом в области задней комиссуры. По мнению М.С. Плужникова и соавт. [13, 14], у больных с воспалительными изменениями гортани и подозрением на рефлюксную их природу показана антацидная терапия даже при отсутствии органической патологии желудка. Пациенты с предполагаемым рефлюкс-ларингитом должны получать пробное лечение ингибиторами протонной помпы (омепразол). В случае возобновления симптоматики рекомендовано проведение эндоскопического и других исследований, направленных на выявление патологии пищевода и желудка [9]. Кроме того, необходимо учитывать наличие очагов хронической инфекции, в особенности в полости рта и гортаноглотке. Наличие сопутствующего хронического тонзиллита, хронических воспалительных процессов в полости рта ведет к постоянной повышенной антигенной нагрузке и развитию вторичного иммунодефицита на местном уровне, который в свою очередь напрямую влияет на количество рецидивов папиллом.

Мы наблюдали случай рецидива папилломатоза гортани у пациентки 23 лет на фоне ортодонтического лечения с установкой брекет-систем. Больная наблюдалась в клинике 5 лет, прошла курс комбинированного лечения (лазерная хирургия и интерфероновая терапия) с хорошим эффектом, безрецидивный период составил 4 года. Рецидив возник через 2 мес после установки брекет-систем, на фоне затяжного ларингита, резистентного к обычной противовоспалительной терапии, без выраженных изменений со стороны системного иммунитета. Больной было рекомендовано прекратить ортодонтическое лечение. Обычная терапия интерфероном была неэффективна, больной проведено оперативное лечение. В послеоперационном периоде отмечалась длительная воспалительная реакция со стороны гортани.

Подобный взгляд на патогенез РРП, а также отсутствие этиотропного лечения диктует основные положения тактики ведения таких больных, включающие:

1. Тщательное, часто неоднократное, эндоскопическое удаление папиллом, вызывающих стеноз и/или дисфонию.
2. Скрупулезное гистологическое исследование удаленных папиллом на предмет возможной их малигнизации.
3. Адьювантная медикаментозная терапия с целью увеличения сроков ремиссии.

Хирургическое лечение папилломатоза гортани

Хирургия — по-прежнему ведущий метод лечения рецидивирующего папилломатоза, несмотря на то что, по сути, он является паллиативным. Само по себе хирургическое лечение распространенных форм заболевания под наркозом снижает защитные силы организма, неред-

ко сокращает межрецидивные периоды [2]. Применение микроэндоскопического удаления папиллом гортани и развитие методов анестезии было переломным моментом в хирургии папилломатоза гортани, позволившим лечить пациентов с распространенными формами папилломатоза без трахеостомии. Методы щадящей хирургии папилломатоза гортани совершенствовались: З.М. Ашуров, В.Г. Зенгер [1] использовали низкочастотную ультразвуковую деструкцию папиллом, Г.Ф. Иванченко, Ф.С. Каримова [8] — криохирургию. Несомненно, важные преимущества дает лазерная хирургия папилломатоза гортани. Применение Nd:YAG - лазера в контактном режиме позволяет получить дополнительные преимущества: оперировать без применения дополнительного инструментария, при хорошей визуализации операционного поля, возможность удаления папилломы без нарушения целостности базальной мембраны, с минимальным повреждающим действием на окружающие ткани предотвращает избыточное рубцевание в послеоперационном периоде [14]. Бескровность и точность хирургического вмешательства, отсутствие реактивных явлений в послеоперационном периоде позволило оперировать больных без превентивного наложения трахеостомы, что существенно влияет на прогноз заболевания.

Современная хирургическая стратегия предусматривает эндоскопическое удаление папиллом, вызывающих дисфонию, стеноз дыхательных путей и другие симптомы. В ряде случаев имеет место не рецидив, а продолженный рост папиллом, поэтому сочетание тщательного удаления папиллом и бережного отношения к окружающим тканям являются важными факторами, влияющими на срок ремиссии и профилактику осложнений.

Мы считаем оптимальным и применяем при папилломатозе гортани следующие методики хирургического лечения. В условиях прямой микроларингоскопии с искусственной вентиляцией легких через трахеопункцию проводится вапоризация мелких папиллом Nd:YAG-лазером или полупроводниковым лазером контактно при мощности 5 Вт в постоянном режиме. При наличии массивных конгломератов папиллом их можно «фиксировать» микроотсосом, немного оттянуть и отсечь лазером у места прикрепления, а затем вапоризировать оставшуюся папилломатозную ткань.

Необходимо заметить, что щипцы при лазерном удалении папиллом мы практически не используем, так как их применение всегда сопровождается кровотечением, что удлиняет время операции. Вапоризации можно подвергать только мелкие папилломы, для этого используют импульсы 0,1 с при мощности 4 Вт.

В случае обтурации просвета гортани папилломами трубку ларингоскопа малого размера вводим в просвет гортани ниже уровня патологического процесса, при этом улучшается вентиляция и создаются условия для спокойной работы. Далее постепенно извлекаем трубку ларингоскопа, вапоризируя все появляющиеся в ее просвете папилломы. После восстановления достаточного для вентиляции просвета гортани можно перейти к использованию ларингоскопа большего диаметра для тщательного удаления папиллом преддверия гортани.

При обширных процессах с вовлечением области передней комиссуры для профилактики повреждения базальной мембраны голосовой складки используется метод интерстициальной лазерной термотерапии папиллом

(ЛИТТ), впервые разработанный на кафедре оториноларингологии с клиникой СПбГМУ. Этот метод элиминации патологических тканей предусматривает использование очень низких мощностей (1,5–2 Вт). Торец волокна вводится в толщу папилломы, производится интерстициальное лазерное воздействие. Зоны денатурации белка в ткани под воздействием температуры выглядят как побледневшие участки с исчезновением зернистой структуры папилломы. После отключения лазера волокно «остывает» в денатурированной папилломе, при его удалении припаянная денатурированная ткань элиминируется на кончике волокна. Экзофитный рост папиллом позволяет контролировать объем разогретой ткани, что полностью исключает риск повреждения базальной мембраны, значит, снижает вероятность развития рубцов в гортани.

Высокий риск развития рубцовых процессов в гортани после удаления папиллом отмечается в случаях вовлечения в патологический процесс области передней комиссуры. Раневые поверхности в области передних отделов обеих голосовых складок являются предпосылкой к развитию рубцовой спайки в передней комиссуре. Массивная спайка в передней комиссуре может привести к развитию стеноза гортани, но даже небольшие спайки приводят к нарушению голоса. Для профилактики формирования спайки в передней комиссуре мы используем ЛИТТ папиллом без их удаления. В раннем послеоперационном периоде деструктурированные массы папиллом предотвращают контакт, «слипание» голосовых складок в передней комиссуре. Постепенно происходит естественная элиминация денатурированного белка, замещение раневой поверхности эпителием без формирования рубцов. Важным критерием шадящего хирургического лечения папилломатоза гортани является восстановление голоса.

После хирургического лечения у всех пациентов с папилломатозом гортани объективно зарегистрировано улучшение фонаторной функции, выражающееся в восстановлении звонкости и формантной структуры голоса, увеличении его динамического диапазона, снижении уровня шумов, уменьшение степени дисфонии (неустойчивость частоты основного тона, изменение длительности фонации, соотношения шума к полезным звуковым составляющим, изменение формантных рядов). По мере уменьшения реактивных изменений восстанавливались фонаторные движения голосовых складок, что совпадало с улучшением голоса больного на основании субъективных ощущений.

Одним из перспективных направлений лечения РПП является фотодинамическая терапия (ФДТ) [19, 34]. Изначально ФДТ была задумана как метод лечения злокачественных новообразований, направленный на достижение максимальной циторедукции опухоли. В основе его лежит воздействие света определенной длины волны на опухолевую ткань после предварительного местного или системного введения фотосенсибилизирующего вещества. Впервые возможности лечения папиллом кожи методом ФДТ в экспериментах на лабораторных животных исследовали М. Shikowitz и соавт. в 1988 г. [33]. Результаты первого крупного клинического исследования были представлены А. Abramson, М. Shikowitz и соавт. в 1992 г. [22]. 33 пациентам со среднетяжелым и тяжелым РПП была проведена фотодинамическая терапия с фотофрином. Статистический анализ показал значительное

снижение частоты рецидивирования папиллом (в среднем в 2 раза) после лечения. Несмотря на макроскопическую ремиссию, по данным ПЦР, ВПЧ продолжал персистировать в тканях.

J. Feyh, E. Kastenbauer [26] провели ФДТ с фотофрином 12 пациентам с папилломатозом гортани. Процедура проводилась под общей анестезией при прямой ларингоскопии. Авторы обращают внимание на очень хорошие функциональные результаты ФДТ. С появлением фотосенсибилизаторов второго поколения продолжилось изучение возможностей ФДТ в лечении респираторного папилломатоза. Так, в 2004 г. А.И. Слоева [17] опубликовала результаты ФДТ 13 больных папилломатозом гортани с применением отечественного препарата 2-го поколения радахлорина. Терапевтический эффект достигнут в 100% случаев, из них полная резорбция наблюдалась у 10 (77%) больных, частичная — у 3 (23%).

Методика применения фотодинамической терапии при рецидивирующем папилломатозе гортани разрабатывается на кафедре оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с 2007 г.

Больной Н., 32 лет, страдающей РПП с 2-летнего возраста, было проведено 4 сеанса ФДТ папиллом гортани в различных режимах. Интервалы между сеансами составляли 1,5–2 мес. Ранее больной ежегодно выполнялось хирургическое удаление папиллом гортани (2–3 раза в год). В 1997 г. больной была наложена трахеостома. В связи с развитием туберкулеза легких с 1997 г. больной не проводилось хирургическое лечение. На момент госпитализации в нашу клинику больная жалуется на афонию, хронический канюленоситель, данных за активный туберкулез легких нет. При осмотре: папилломы выполняют полностью преддверие гортани, голосовая щель необозрима, дыхание через естественные пути отсутствует.

В качестве фотосенсибилизатора нами использовался препарат 2 поколения радахлорин, производимый отечественной кампанией РАДА-ФАРМА (Москва). Концентрация радахлорина в опухоли достигает максимума через 1 ч, но, учитывая более быстрое выведение его из окружающих опухоль здоровых тканей, максимальный терапевтический индекс (индекс контрастности) наблюдается через 3 ч после введения препарата. Источником световой энергии служил полупроводниковый лазер ЛАХТА-МИЛОН компании МИЛОН (Санкт-Петербург) с длиной волны 662 нм и выходной мощностью до 2 Вт. Под внутривенным наркозом через трахеостому была выполнена прямая опорная микроларингоскопия. Лазерное облучение проводилось дистантно.

Через сутки после второго сеанса ФДТ папилломы приобрели синюшную окраску, увеличились в размерах за счет отека. Первые 2–3 дня больная жаловалась на умеренную боль в горле, которая не требовала применения анальгетиков. В течение 7–10 дней после ФДТ происходило постепенное уменьшение папиллом в размерах, их побледнение. К концу 1-й недели вестибулярный отдел полностью очистился от папиллом, стала визуализироваться голосовая щель. У больной появилось дыхание при закрытой трахеотомической трубке. Четырехкратное применение ФДТ позволило достигнуть большего регресса папиллом. Сохранилось лишь небольшое их количество в подголосовом отделе.

Наш скромный опыт применения ФДТ при папилломатозе гортани показал, что данный метод хорошо пере-

носятся, не вызывает повышенной кожной фоточувствительности и не приводит к развитию резистентности.

Адьювантная противорецидивная терапия

В послеоперационном периоде широко используются противоопухолевые препараты, такие как проспидин, блеомицин, подофиллин, однако при системном применении эти препараты вызывают выраженный токсический эффект. Антивирусные препараты, такие как ацикловир, рибавирин, цисретиноевая кислота дают некоторый эффект, но широкое внедрение этих препаратов требует дальнейшего их изучения [25].

Для удлинения сроков ремиссии в настоящее время широко используются иммуномодулирующие препараты: тимоген, Т-активин, тималин, лейкомакс, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерфероны (ИФН) и их производные, индукторы синтеза эндогенных : амиксин и циклоферон.

Наиболее оправданным является применение ИФН с учетом их эффектов, из которых главными принято считать следующие:

1. Антивирусная активность, которая имеет этиотропный характер, так как связана с подавлением трансляции вирусных РНК в клетках (общий механизм, характерный для размножения практически всех вирусов). Это обстоятельство определяет универсально широкий спектр антивирусного действия ИФН или их индукторов.

2. Иммуномодулирующий (точнее иммунокорректирующий).

3. Противоопухолевый эффект, связанный с подавлением ИФН деления клеток, особенно быстро размножающихся (опухолевых).

ИФН — группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты — вирусную инфекцию, антигенное или мутагенное воздействие. Известно более 20 ИФН, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три вида (α , β , γ) [18]. Способностью вырабатывать интерферон в той или иной степени обладают все клетки организма. Система интерферона не имеет ни специализированных клеток, ни специализированных органов, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации.

Все известные нам интерфероны являются плейотропными субстанциями, биологические эффекты которых отличаются в зависимости от типа ИФН (см. таблицу).

Наиболее широкое применение в клинике находят препараты α - и γ -интерферона.

Системное применение препаратов экзогенного интерферона имеет определенные особенности. Необходим длительный непрерывный курс лечения — до 6—12 мес; используются преимущественно парентеральные методы введения. Вводимый больному экзогенный ИФН в ряде случаев распознается как чужеродный антиген и вызывает образование нейтрализующих антител; в частности, при использовании интерферона- $\alpha 2$.

Известны также побочные реакции на введение ИФН. Отдельные побочные эффекты встречаются едва ли не у всех лиц, как у здоровых (испытуемые-добровольцы), так и больных, в ближайшее время после введения ИФН. К наиболее распространенным относят лихорадку, озноб, недомогание, тошноту, рвоту, тахикардию, миалгии и головную боль. Такой симптомокомплекс получил название «flu-like» («гриппоподобный»). Продолжительность этого начального синдрома колеблется от 4 до 12 ч, а выраженность является строго дозозависимой. При длительном введении ИФН могут наблюдаться изменения со стороны биохимических печеночных проб, а у некоторых больных отмечены такие симптомы, как головная боль, сухость во рту, выпадение волос, сенсорная нейропатия.

Учитывая побочные реакции системного применения препаратов ИФН, ограниченную локализацию ВПЧ в слизистой оболочке гортани, а также наличие хорошо развитой системы местного иммунитета верхних дыхательных путей, представляется целесообразным использовать локальное введение препаратов ИФН больным с рецидивирующим папилломатозом гортани в виде аппликаций на слизистую оболочку, ингаляций [13], инъекций в слизистую оболочку непосредственно после удаления папиллом [16]. Интерес представляет тот факт, что иммуномодулирующий эффект препаратов ИФН может зависеть от пути их введения [21]. Ранее нами было показано, что местное введение цитокинов в ряде случаев значительно эффективнее системного, так как позволяет добиться активации органоспецифических субпопуляций эффекторных клеток иммунной системы с минимальным расходом препарата и риском развития побочных эффектов [5].

Кроме того, перспективным является использование индукторов синтеза эндогенного ИФН, которые обладают ценным сочетанием полифункциональных качеств: противовирусным, антимикробным, иммуномодулирующим, радиопротективным действием [6, 7, 20]. Процесс стимуляции индукции эндогенного ИФН более физиологичен, чем постоянное введение больших его доз. Наи-

Особенности биологического действия разных типов ИФН

Тип ИФН	Особенности биологического действия
α -ИФН	Вырабатывается лимфоидными клетками не только в ответ на вирусный стимул, но и при взаимодействии с мембранами бактерий или неопластическими клетками. Диффузионная способность α -ИФН очень высокая. α -ИФН предназначен для свободной циркуляции и защиты органов, отдаленных от места патогена, в том числе тех, которые имеют естественные защитные барьеры, такие как гематоэнцефалический, плацентарный и др.
β -ИФН	Продуцируется и действует локально для предотвращения распространения вируса из места его внедрения и репликации. Из-за слабой диффузионной способности в инфицированной ткани создается чрезвычайно высокая концентрация β -ИФН
γ -ИФН	Наряду с другими цитокинами продуцируется Т-лимфоцитами. Опосредует разнообразные иммунорегуляторные функции. Противовирусная активность ниже, чем у α - и β -ИФН

более активные индукторы ИФН обнаружены среди двух больших классов соединений — двуспиральных РНК и ароматических углеводов.

Первые индукторы синтеза ИФН имеют уже почти 10-летний опыт медицинского применения. Это некоторые высокомолекулярные природные и синтетические полимеры (ларифан, ридостин, полудан) и клинически наиболее перспективные низкомолекулярные препараты — циклоферон и амиксин. Следует особенно подчеркнуть, что каждый из названных препаратов обладает спектром терапевтической активности, в целом подобным экзогенным ИФН, и вместе с тем имеет свои, так называемые «точки приложения» в иммунной системе. Например, из двух наиболее изученных отечественных низкомолекулярных препаратов — циклоферон — вызывает очень быструю продукцию интерферонов В-лимфоцитами, в то время как амиксин медленнее индуцирует синтез интерферона Т-лимфоцитами. Полимерные индукторы относятся к числу поликлональных стимуляторов. Однако по эффективности и скорости действия индукторы ИФН значительно уступают самим ИФН. Большинство разрешенных к настоящему времени для медицинского использования препаратов данной группы хорошо сочетаются с ИФН разных типов. Важно особо подчеркнуть, что комбинированное использование индукторов с препаратами ИФН часто приводит к синергидному эффекту и позволяет избежать синдрома отмены ИФН.

Известен способ применения в качестве противорецидивной терапии респираторного папилломатоза препаратов данной группы: амиксина и циклоферона [8].

Наряду с ИФН широко обсуждается возможность применения других цитокинов для устранения дефектов иммунной системы, которые сопровождают хроническую папилломавирусную инфекцию. В настоящее время накоплен большой опыт клинического применения рекомбинантных ИЛ-1 и ИЛ-2 в клинической практике при лечении онкологических и вирусных заболеваний (в том числе и урогенитального папилломатоза) и их осложнений.

Противовирусные препараты

Поиск новых противовирусных препаратов позволил выявить группу соединений, которые вызывают не только элиминацию вирусов, но и уменьшают вероятность развития их резистентных штаммов. Ациклические фосфонаты нуклеозидов составляют одну из таких групп. Показано, что цидофовир, адефовир, тенофовир, адефовир, дипивоксил, тенофовир дисопроксил, фумарат, которые являются аналогами дезоксинуклеотидмонофосфатов, характеризуются широким спектром противовирусного действия. Так, цидофовир эффективно противодействует инфекции, вызванной герпесвирусами, аденовирусами, поксвирусами, вирусами папилломы и полиомы. Главный механизм противовирусного действия фосфонатов нуклеозидов связан с нарушениями синтеза ДНК вирусов путем блокирования их ДНК-полимеразы и обратной транскриптазы. Указанные препараты проявляют противовирусную и/или противоопухолевую активность.

В литературе [35] встречаются единичные сведения об эффективности применения инъекций цидофовора в ткань папилломы или зону пораженной слизистой оболочки непосредственно после удаления папилломы. Кроме того, известно о применении при рецидивирующем папилломатозе другого аналога нуклеотидов — ацикловира

[25], однако на современном этапе эффективность данного препарата доказана экспериментально и клинически только при герпесвирусной инфекции.

Цитостатики

В послеоперационном периоде широко используются противоопухолевые препараты проспидин, блеомицин, подофиллин, однако эти препараты оказывают выраженное токсическое действие. Отечественный препарат проспидин, применяющийся и в химиотерапии злокачественных образований с 70-х годов, показал высокую эффективность при раке гортани (72%, по данным некоторых авторов) и РРП. Производство проспидина было прекращено несколько лет назад и возобновлено в самое последнее время. М.Я. Козлов и соавт. [11] включили его лимфотропное введение в свою комплексную схему лечения РРП.

Другим достаточно широко применяемым агентом является метотрексат, относящийся к подгруппе антиметаболитов фолиевой кислоты.

При папилломатозе гортани у детей сначала удаляют папиллому хирургическим путем, а затем 1 раз в 2 дня смазывают участки слизистой оболочки на месте удаления 15% спиртовым раствором подофиллина.

Аналоги витамина А (ретиноиды)

Ретиноиды (витамин А и его естественные и синтетические производные) обладают мощными антипролиферативными эффектами и рассматриваются как физиологические блокаторы онкогенеза. В настоящее время наиболее распространены и разрешены к применению ароматические ретиноиды — этретинат (тигазон) и ацетритин (неотигазон). Механизм их действия заключается в торможении пролиферации клеток эпителия, нормализации процессов ороговения и стабилизации мембранных структур клеток, включая липосомы. Достаточно противоречивые результаты касаются использования этой группы препаратов в терапии РРП.

Здесь приведены группы препаратов, активно обсуждаемые в научной литературе за последние 10 лет. Краткий исторический экскурс добавит к ним сок чистотела, стероидные гормоны, трациклин, подофиллин, аутогенную вакцину, препараты, влияющие на метаболизм эстрогенов.

Таким образом, вместе с изменением взглядов на патогенез РРП, изменяется и медикаментозная его терапия, причем выбор препаратов и их дозировки осуществляется скорее эмпирическим путем, а оценка эффективности их использования значительно затрудняется изменчивостью течения заболевания как у конкретного пациента, так и среди разных больных. Видимо, необходимо признать, что на данном этапе развития медицины в лечении РРП первостепенное значение принадлежит именно хирургическим методам с применением современных, наименее травматичных методик и технологий, роль же адьювантной терапии остается, к сожалению, вспомогательной.

За период с 1989 по 2007 г. в ЛОР-клинике СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова под наблюдением находилось 115 больных папилломатозом гортани, глотки и полости носа.

Клиническое обследование больных в нашей клинике включает: трансназальную фиброларингоскопию с видеозаписью и покадровым воспроизведением изобра-

жения; исследование функции внешнего дыхания у больных с большим объемом папиллом (пневмоанализатор РИД-123), компьютерный анализ голоса (программное обеспечение: Sound Forge 4.5 и Praat (спектральный анализ, сонограмма).

Комплекс лабораторных исследований пациентов с РПП состоит из гистологического исследования биоптатов и/или удаленных папиллом при окрашивании препаратов по Папаниколау и определения ДНК ВПЧ в удаленных папилломах или браш-биоптатах со слизистой оболочки и ее типирование методом полимеразной цепной реакции.

С 2003 г. на нашей кафедре ведется изучение системных и местных иммунных реакций при рецидивирующем респираторном папилломатозе с целью разработки новых методов противорецидивной терапии данного заболевания. По нашему мнению, до начала лечения целесообразно проводить иммунологическое обследование, включающее определение фагоцитирующей активности нейтрофилов, функциональной активности клеток, фенотипа циркулирующих в крови лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD56, HLA-DR (в нашей клинике методом проточной цитофлуориметрии).

Определение в ларингеальном секрете уровня IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 методом мультиплексного иммуноанализа с помощью анализатора белков Bio-Plex («Bio-Rad», США) проводится нами с 2006 г. и позволяет выявить дефекты местной защиты слизистой оболочки у пациентов с незначительными изменениями или отсутствием изменений показателей системного иммунитета и прогнозировать вероятность рецидива, а также оценивать эффективность местной иммуномодулирующей терапии.

По нашим данным, у больных РПП имеет место нарушение функциональной активности Т-лимфоцитов при сохранении их количественных соотношений в пределах нормы (выраженное уменьшение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, положительных по CD25 и HLA-DR). Кроме того, отмечено выраженное снижение количества Т-киллеров (CD3+(16+56)+) и естественных киллеров (CD3-(16+56)+), которые соответственно являются основными эффекторами специфического и неспецифического звеньев противовирусной защиты [15].

Существует концепция, согласно которой развитию и рецидивированию папилломавирусной инфекции любой локализации способствует нарушение регуляции развития иммунного ответа, а именно дисбаланс Th1/Th2. При изучении продукции цитокинов лимфоцитами, выделенными из крови пациентов с генитальным папилломатозом, М. Clerisi и соавт. [23] обнаружили высокую продукцию IL-10 и других цитокинов, присущих Th2. В 2001 г. Т. Snowden и соавт. [36] выявили сниженные уровни IL-2 и растворимого рецептора IL-2 в сыворотке крови детей с часто рецидивирующим респираторным папилломатозом по сравнению со здоровыми.

По нашим данным, в ларингеальном секрете больных РПП обнаруживаются высокие уровни цитокинов, модулирующих ответ по Th1-типу (IFN- γ и TNF- α), характерный для противовирусной иммунной защиты. Однако в ларингеальном секрете больных с частыми рецидивами папиллом нами выявлен высокий уровень IL-4, который продуцируется преимущественно Th2-клетками и вызывает активацию В-лимфоцитов. Кроме того, IL-4 ингибирует макрофаги и естественные киллеры, являющиеся важны-

ми эффекторами неспецифической противовирусной защиты. По нашим данным, при РПП в 47,6% случаев было выявлено преобладание иммунного ответа по Th2-типу, оппозиционного противовирусному [15]. Высокие уровни TNF- α и IL-10 в ларингеальном секрете обнаружены нами у больных с ювенильной формой папилломатоза, характеризующейся более агрессивным течением, что сочетается с гистологической картиной быстроделющейся фиброэпителиальной опухоли с хорошей васкуляризацией, что согласуется с данными М. Clerisi и соавт. [23], которые также отметили прямую зависимость продукции IL-10 лимфоцитами, выделенными из крови пациентов с РПП, от частоты рецидивирования заболевания. Выявленные изменения могут играть важную роль в иммуногенезе РПП и требуют дальнейшего изучения с целью разработки адекватной противорецидивной иммуномодулирующей терапии.

С 1998 г. в качестве противорецидивного лечения нами применялись следующие схемы адывантной терапии:

1. Препараты интерферона- $\alpha 2$ (интераль, реаферон в/м,) в сочетании со стимуляторами синтеза ИФН (циклоферон, амиксин).
2. Ингаляционное введение интерферона- $\alpha 2$ (интераль, роферон) в сочетании со стимуляторами синтеза ИФН (циклоферон, амиксин).
3. Местное применение алломедин (в форме геля).
4. Цитокиновая терапия (рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин)).

Необходимо отметить, что назначение иммуномодулирующих препаратов проводилось только после проведения иммунологического обследования, подтверждающего наличие конкретного иммунодефицита с учетом сопутствующей патологии, после консультации врача-иммунолога.

Методика ингаляционного применения препаратов рекомбинантных интерферонов разработана на нашей кафедре и применяется с 2003 г. Мы используем препараты рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$: интераль (ГосНИИОЧБ, Россия) и роферон («Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Ингаляции проводятся с помощью компрессионного ингалятора Бореал («Флаем Нуова», Италия). Курсовая доза составляет 10—15 млн ЕД препарата.

С противорецидивной целью ингаляционная терапия рекомбинантным интерфероном- $\alpha 2$ проводилась в раннем послеоперационном периоде (на 2—3-и сутки после операции) 23 больным. При дальнейшем наблюдении у 12 (52,2%) пациентов в течение 4—6 мес (в среднем через 4,9 мес) появились первые признаки рецидива роста папиллом: стелющиеся мелкозернистые папилломы в прежнем месте или продолженный рост. Необходимо отметить, что при наблюдении за данными больными до назначения терапии интерфероном средняя продолжительность межрецидивного периода составляла 3,8 мес. Данным больным (7 человек) снова начинали курс ингаляционной терапии интерфероном, на фоне которого у 2 пациентов был отмечен существенный регресс папиллом с улучшением или восстановлением голосовой функции, у 6 пациентов — полное их исчезновение. У остальных 11 (47,8%) пациентов рецидива заболевания не отмечено. Период динамического наблюдения составил от 9 до 24 мес.

В качестве монотерапии без оперативного лечения курс ингаляций рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ проведен 18 пациентам с РПП.

В группе больных, получавших курс ингаляций рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$, в качестве монотерапии без предварительного хирургического удаления папиллом — у 18 человек, у 8 (44,4%) был достигнут полный регресс папиллом и восстановление голосовой и дыхательной функции, у 7 (38,8%) наблюдалось значительное уменьшение объема папиллом с полным восстановлением дыхательной и значительным улучшением голосовой функции (рис. 1).

После проведения курса ингаляций 15 больных не требовали оперативного лечения. У 3 пациентов динамики не наблюдалось, им в дальнейшем проведено оперативное вмешательство.

По нашему мнению, регресс быстрорастущих папиллом на фоне ингаляционной терапии интерфероном позволяет в некоторых случаях проводить консервативное лечение вместо хирургического, сократить количество оперативных вмешательств, проводя курсы ингаляционной терапии при первых признаках рецидива с хорошим функциональным эффектом, а также сократить размер опухоли, уменьшив при этом объем оперативного вмешательства и вероятность послеоперационных осложнений.

Наш опыт применения препаратов интерлейкина-2 ограничивается 10 пациентами, которым проводились внутривенные инфузии ронколейкина с целью иммуномодуляции в дозе 500 тыс. ЕД через день, курсовой дозой 1,5 млн ЕД. При этом необходимо отметить, что у этих больных имелись лабораторные показания к назначению данного препарата, а именно наличие относительно высокого содержания рецептора к ИЛ-2 в сыворотке крови (CD25). В 4 случаях удалось стабилизировать процесс, однако сроки наблюдения составляют пока от 1,5 до 2 лет. Мы наблюдали один случай полного регресса РРП, гортани и трахеи у пациентки 54 лет, страдающей папилломатозом с 20-летнего возраста, перенесшей 24 оперативных вмешательства. При иммунологическом обследовании (ранее не обследовалась) выявлена количественная и функциональная недостаточность клеточного звена иммунитета, больной проведена инфузионная терапия ронколейкином

с лабораторным подтверждением эффективности терапии (восстановление функции клеточного звена иммунитета). Через 1,5–2 мес после окончания лечения отмечен полный постепенный регресс папиллом. Срок наблюдения за данной больной составил 4,5 года.

Ингаляционная терапия проспидином проведена 12 больным в возрасте от 38 до 56 лет с подтвержденной гистологически клеточной атипией папиллом в операционном материале (наличие плеоморфизма, анаплазии клеточных элементов, незрелых эпителиоцитов). Курс ингаляционной терапии составлял 10–15 ингаляций по 200 мг проспидина 1 раз в день с помощью компрессионного ингалятора «Бореал». У 4 пациентов ингаляционное лечение проводилось при первых признаках рецидивирования папиллом через 2–6 мес после оперативного лечения. Остальным пациентам (5 человек) проводилась ингаляционная терапия проспидином в качестве монотерапии или с целью уменьшения объема папиллом в предоперационном периоде.

У всех пациентов после окончания курса лечения наблюдалось выраженное уменьшение объема опухоли. При динамическом наблюдении пациентов после 2–3 ингаляций отмечалось покраснение папиллом и образование фибринозно-некротического налета. Во всех случаях нами был отмечен отсроченный клинический эффект, который выражался в сокращении объема папиллом на протяжении 2–3 нед после окончания курса ингаляционного лечения.

Нескольким больным курсы ингаляционного лечения проводились 2–3 раза с интервалом в 2–3 мес по мере появления рецидива папиллом.

Отмечена хорошая индивидуальная переносимость ингаляций проспидина. При наблюдении пациентов мы отмечали умеренную гиперемию слизистой оболочки гортаноглотки, субъективные ощущения першения и сухости в горле. Изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не наблюдалось. В одном случае при ингаляционном применении проспидина отмечено развитие эпителиита слизистой оболочки полости рта и мягкого

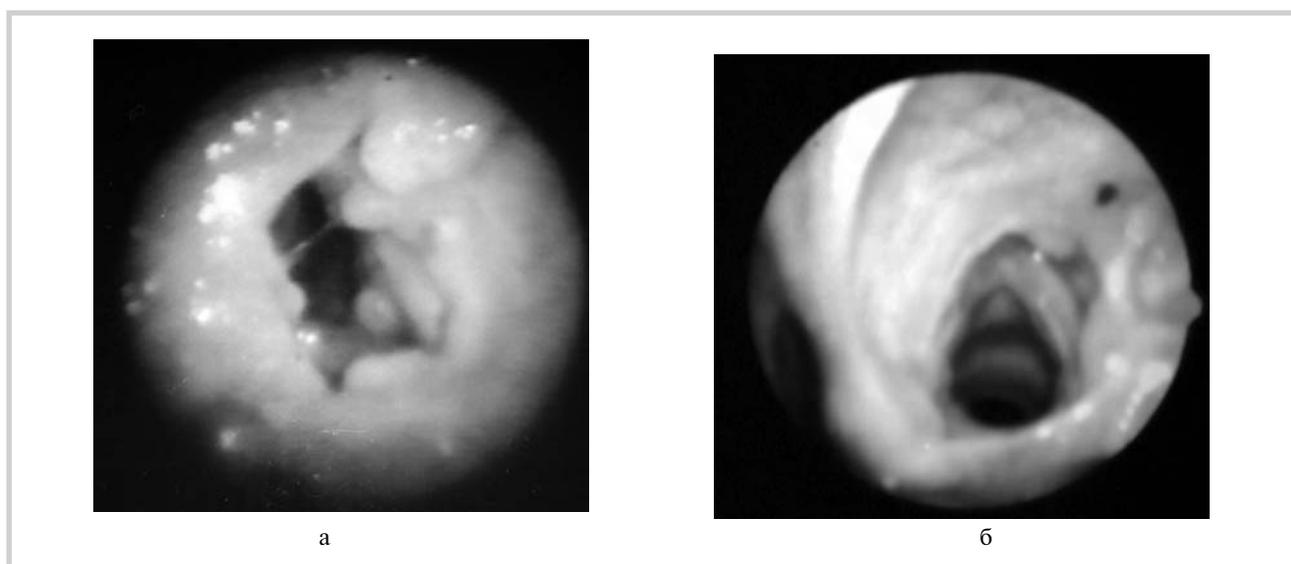


Рис. 1. Эндоскопическая картина гортани пациента с респираторным папилломатозом до (а) и после (б) курса ингаляционной интерфероновой терапии (без хирургического лечения).

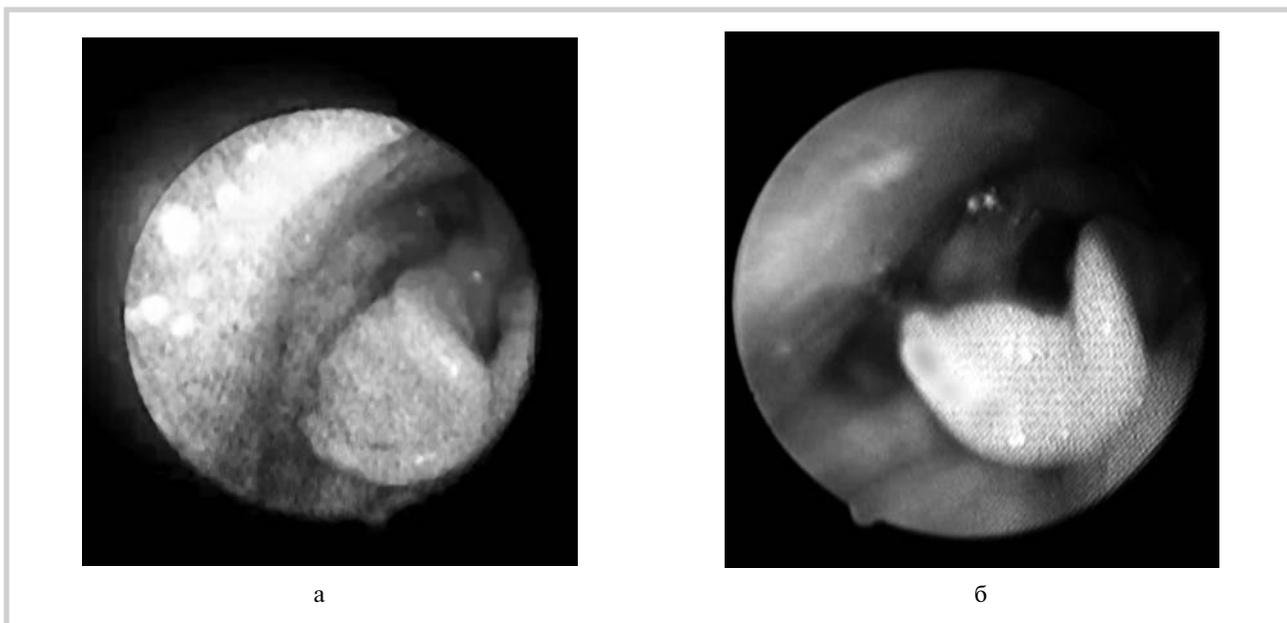


Рис. 2. Эндоскопическая картина гортани пациента с респираторным папилломатозом (локализация папиллом на гортанной поверхности надгортанника) до (а) и после (б) проведения терапии алломедином.

неба (по типу афтозного стоматита), который купирован через 4 сут после отмены проспирина и назначения симптоматической терапии.

По нашим наблюдениям, у пациентов с наличием клеточной атипии папиллом и высоким риском малигнизации целесообразно использовать в комбинированном лечении проспирин. Учитывая ограниченный характер патологического процесса и отсутствие токсического эффекта проспирина при местном его применении, предпочтительным является применение проспирина в виде ингаляций. Особенно применение проспирина обосновано у пациентов с неизменной функцией клеточного иммунитета, при отсутствии лабораторных иммунологических показаний к проведению иммуномодулирующей терапии.

Наш опыт комбинированного лечения РПП включает применение на этапе предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде противовирусного препарата, представителя семейства аллоферонов, геля алломедин (ООО «Аллофарм», Санкт-Петербург). Действие аллоферонов, цитокиноподобных пептидов, направлено на усиление распознавания вирусов и инфицированных ими клеток естественными киллерами, нейтрофилами и другими эффекторами естественного иммунитета.

Для оценки эффективности алломедина за период с 2005 по 2006 г. нами было проведено обследование и лечение 17 больных с РПП. Среди них папилломы преддверия носа наблюдались у 5 человек, папилломы глотки — у 3, гортани — у 7, в области трахеостомы — у 1 больного, смешанной локализации — у 2 (гортаноглотка, носоглотка и гортань). Препарат алломедин (в форме геля) наносили 2—3 раза в день в течение 2—3 нед непосредственно на папилломы и зону слизистой оболочки вблизи папиллом. Отмечалось постепенное уменьшение размеров папиллом

во всех случаях: они становились плоскими, уменьшалась площадь процесса (рис. 2). В среднем размеры папиллом уменьшались на $\frac{1}{3}$. После проведения курса лечения препаратом алломедин 7 больным не потребовалось дополнительное оперативное вмешательство: папиллома полностью исчезла у 3 больных, у 4 — значительно уменьшилась. 6 больным при стабилизации размеров новообразований на фоне проводимого лечения под местной анестезией произведено удаление папиллом диодным лазером контактно. В послеоперационном периоде вновь проводились аппликации алломедина на раневую поверхность 2—3 раза в день до полной эпителизации.

Аллергических реакций, неприятных ощущений в области применения алломедина не наблюдалось ни в одном случае. Во всех случаях произошла эпителизация в сроки от 7 до 20 дней в зависимости от площади поражения. Рецидив заболевания наблюдался у 2 пациентов: в одном случае через месяц после окончания курса аппликаций препарата, во втором — через год после окончания лечения. У остальных 15 пациентов рецидива заболевания не отмечено. Сроки наблюдения составляли от 2 до 16 мес.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что методики лазерной хирургии, разработанные и применяемые на нашей кафедре, обладают всеми качествами, необходимыми для эндоскопической хирургии гортани и хирургии папилломатоза. За время изучения и поиска новых способов противорецидивного лечения РПП мы накопили бесценный опыт, позволяющий оценивать и прогнозировать течение данного заболевания в каждом конкретном случае, а также выбирать метод хирургического, консервативного или комбинированного лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента, состояния иммунной системы и местных защитных факторов слизистой оболочки в месте локализации папиллом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аиууров З.Н., Зенгер В.Г.* Рос оторинолар 2002;1:67—68.
2. *Баканов С.И.* Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий». Ст-Петербург 2001;441—443.
3. *Вознесенская И.А.* Папилломы верхних дыхательных путей.Л 1974;63—91.
4. *Васильев М.Ю.* Экспер онкол 1989;3:8—12.
5. *Галкина О.В., Катинас Е.Б., Лавренова Г.В. и др.* Мед иммунол 2001;3:311—312.
6. *Григорян С.С., Ершов Ф.И.* Материалы научной конференции «Индукторы интерферона и другие иммуномодуляторы в радиологии и онкологии». Обнинск 1989;4—10.
7. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии. М 1996.
8. *Иванченко Г.Ф., Каримова Ф.С.* В кн.: Заболевания голосового аппарата верхних дыхательных путей. М 2001;111—113.
9. *Исаков В.А., Морозов С.В., Цодикова О.М. и др.* Качество жизни. Медицина. Болезни органов пищеварения 2004;2:5:12—17.
10. *Киселев Ф.Л.* Итоги науки и техники. Вирусология 1988;15:4—36.
11. *Козлов М.Я., Андроников В.Ю., Потапова А.С., Соколова Н.М.* Новый комбинированный метод лечения папилломатоза гортани у детей. Сб. научных трудов. Ст-Петербург 1996;50—55.
12. *Махов А.М., Коган А.И., Клименко С.М.* Успехи соврем биол 1989;102:2:259—279.
13. *Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А. и др.* Болезни органов дыхания 2004;1:22—25.
14. *Плужников М.С., Карпищенко С.А., Рябова М.А.* Контактная лазерная фонохирургия. Ст-Петербург 2005;110.
15. *Плужников М.С., Катинас Е.Б., Рябова М.А. и др.* Рос оторинолар 2006;3:22:22—26.
16. *Савенко И.В., Цветков Э.А.* Вестн оторинолар 1996;4:12—14.
17. *Слоева А.И.* Значение метода фотодинамической терапии в лечении некоторых первичных и рецидивных опухолей в оториноларингологии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М 2004.
18. *Рафальский В.В.* Клин фармакол и терап 1996;1:28—31.
19. *Слоева А.И.* Значение метода фотодинамической терапии в лечении некоторых первичных и рецидивных опухолей в оториноларингологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004.
20. *Тазулахова Э.Б.* Materia Medica (бюллетень для врачей и фармацевтов) 1996;2:10:45—52.
21. *Ющук Н.Д., Змызгова А.В., Тузупова И.В. и др.* Сов мед 1990;7:11—14.
22. *Abramson A.L., Shikowitz M.J., Mullooly V.M. et al.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:1:25—29.
23. *Clerici M., Shearer G.M., Clerici E.* J Natl Cancer Inst 1998;90:263—268.
24. *Delius H., Saegling B., Bergmann K. et al.* Virology 1998;240:359—365.
25. *Endres D.R., Bauman N.M., Burke D., Smith R.J.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 103:4:Pt 1:301—305.
26. *Feyh J., Kastenbauer E.* Laryngorhinootologie 1992;71:4:190—192.
27. *Gaylis B., Hayden R.E.* Am J Otolaryngol 1991;12:2:104—112.
28. *Gross G., Jablonska S., Pfister H., Stegner H.E.* Genital Papillomavirus Infections Modern Diagnosis and Treatment. Spigner—Verlag 1990;449.
29. *Iwatsuki K., Tagami M., Takigawa M., Yamada M.* Arch Dermatol 1986;122:655—659.
30. *Mahnke C.G., Werner J.A., Frohlich O. et al.* Laryngorhinootologie 1996;77:1:27—33.
31. *Oephanidou D., Dimakou K., Latsi P.* Resp Med 1996;90:1:53—55.
32. *Shamboul K.* East Afr Med J 1996;73:5:336—338.
33. *Shikowitz M.J., Steinberg B.M., Galli R.L., Abramson A.L.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988;114:2:175.
34. *Shikowitz M.J., Abramson A.L., Steinberg B.M. et al.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:2:99—105.
35. *Snoeck R., Wellens W., Desloovere C. et al.* J Med Virol 1998;54:219—225.
36. *Snowden T.R., Thompson J., Horwitz E.* Laryngoscope 2001;111:404—408.
37. *Steinberg B.M., Dilorenzo T.R.* Cancer Metast Rev 1996;5:1:91—112.