

Ю.Л. Солдатский

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Адъювантная терапия рецидивирующего респираторного папилломатоза в детском возрасте

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ХИРУРГИЧЕСКОМ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ДЕТАЛЬНО РАССМОТРЕНЫ ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА И ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА, ТЕРАПИЯ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛОМ, ТИМУСА ЭКСТРАКТОМ («ТАКТИВИНОМ»), ЦИТОСТАТИКАМИ — ПРОСПИДИЯ ХЛОРИДОМ («ПРОСПИДИНОМ»).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ, ДЕТИ, ГОРТАНЬ, РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН, ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА, ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ, ПРОСПИДИЯ ХЛОРИД.

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович,
доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник Научной группы
НИЦ при кафедре болезней уха, горла и носа
ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 107014, Москва,
ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) — наиболее распространённая доброкачественная опухоль гортани. Отечественная статистика не располагает достоверными сведениями о распространённости заболевания, однако известно, что в США ежегодно регистрируют приблизительно 2350 новых случаев РРП у детей и 3600 — у взрослых [1]. Несмотря на относительно небольшое количество пациентов, проблема РРП привлекает пристальное внимание исследователей. Это связано с тяжестью патологии (рост папиллом в самом узком участке дыхательных путей приводит к выраженному стенозу гортани, вплоть до асфиксии), потенциально возможной малигнизацией папиллом (у взрослых РРП расценивают как облигатное предраковое состояние), высокой стоимостью лечения (в США стоимость лечения детей, страдающих РРП, составляет 110 млн. \$ в год [1]), а также длительностью заболевания и его клинической непредсказуемостью. Папилломы могут поражать любой участок эпителия дыхательных путей — от полости носа до лёгочной паренхимы, но «излюбленная» локализация папиллом — слизистая оболочка гортани. В связи с этим в клинической практике широко распространён термин «папилломатоз гортани».

Известно, что этиологическим фактором развития папилломатоза является вирус папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время из первично-доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек людей и животных выявлено более 100 типов ВПЧ. В подавляющем большинстве случаев в биопсийном материале удалённых папиллом гортани выделяют 6-й и/или 11-й типы ВПЧ; более того, ВПЧ при РРП выявляют не только в слизистой оболочке, поражённой папилломами, но и в клинически неизменённых тканях, то есть предположительно вирус поражает весь эпителий дыхательных путей [2]. Заболевание, вызванное ВПЧ-11, клинически протекает более «агрессивно» по сравнению с РРП, обусловленным ВПЧ-6 [3]. Механизм развития РРП остаётся не ясным. Полагают, что инфицирование ребёнка происходит либо во время прохождения через родовые пути матери, инфицированной ВПЧ, либо трансплацентарно, так как известны случаи папилломатоза гортани у детей, рождённых путём кесарева сечения. Однако к клинической манифестации заболевания приводят какие-то дополнительные причины, возможно — врождённые или приобретённые иммунодефицитные состояния, травмы слизистой оболочки, изменения гормонального статуса и др.

В основе клинической симптоматики РРП лежит нарушение двух основных функций гортани — дыхательной и фонаторной. Временной интервал между

Yu.L. Soldatsky

Sechenov Moscow medical academy, Moscow

Adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis in childhood

THE ARTICLE OUTLINES ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE, DIAGNOSTIC, THERAPEUTIC AND SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS (RRP) IN CHILDHOOD. BASIC ISSUES OF ADJUVANT THERAPY INCLUDING RECOMBINANT INTERFERONS INTERFERON INDUCERS, INDOL-3-CARBINOL, THYMIC EXTRACTS (TACTIVIN) AND CYTOSTATIC AGENTS (PROSPIDINE) ARE SCRUTINIZED IN DETAIL.

KEY WORDS: RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS, CHILDREN, LARYNX, RECOMBINANT INTERFERON, INTERFERON INDUCERS, INDOL-3-CARBINOL, PROSPIDINE.

появлением симптомов папилломатоза и его диагностикой различен и зависит как от скорости роста папиллом, так и от возраста ребёнка и опыта врачей. Первый симптом — постепенно прогрессирующая охриплость голоса. Охриплость нередко возникает после перенесённой респираторной инфекции, когда этот симптом ошибочно, без эндоскопического осмотра гортани, принимают за проявление острого ларингита. Больным назначают различные физиотерапевтические процедуры, которые могут способствовать бурному росту папиллом. Затруднение дыхания, так же как и охриплость, постепенно прогрессирует; в начале заболевания стеноз гортани проявляется лишь при физической нагрузке или беспокойстве ребёнка, затем появляется и в покое. При физикальном осмотре, наряду с охриплостью, отмечают инспираторный или двухфазный стрidor и симптомы дыхательной недостаточности. РПП может развиваться в любом возрасте, однако более чем у 75% больных симптомы возникают до 5 лет, а пик заболеваемости приходится на детей 1-го (22,8%) и 2-го (23,6%) годов жизни [4].

«Золотой стандарт» диагностики — эндоскопическое исследование дыхательных путей и, особенно, прямая микроларингоскопия под наркозом, позволяющие дифференцировать РПП от других заболеваний у детей любого возраста с последующей гистологической верификацией диагноза. При эндоскопии папилломы бледно-розового цвета, иногда с сероватым оттенком с типичной неровной мелкозернистой или мелкодольчатой поверхностью, напоминающей туговую ягоду, кисть винограда или петушиный гребень. Обычно папилломы имеют широкое основание, однако, в ряде случаев, растут конгломератом «на ножке»; в последнем случае возможно их баллотирование, вызывающее пароксизмы кашля. Наиболее частая первичная локализация папиллом — область комиссуры и передней трети голосовых складок (рис. 1). В дальнейшем папилломы могут распространяться на все отделы гортани. Распространению папиллом в нижележащие отделы дыхательных путей могут способствовать высокая активность процесса (обуславливающая необходимость частых, иногда с интервалом в 2–4 нед, хирургических вмешательств), большая продолжительность заболевания; однако основная причина папилломатоза трахеи, а иногда бронхов и лёгких — трахеотомия, произведённая у ребёнка с папилломатозом гортани [5].

Рис. 1. Эндофотография гортани ребёнка 5 лет во время прямой микроларингоскопии. Рост папиллом в области передней комиссуры и обеих голосовых складок. Просвет гортани сужен более чем на $\frac{1}{2}$



В клинической практике, в зависимости от распространённости процесса, РПП подразделяют на локализованный, распространённый и обтурирующий. Такая классификация в достаточной степени условна и может лишь свидетельствовать о тяжести состояния пациента и срочности оперативного вмешательства. У многих больных по мере роста папиллом в гортани папилломатоз из локализованного может переходить в распространённый, а затем и в обтурирующий и наоборот. Более того, даже при клинико-эндоскопической ремиссии папилломатоза в течение 2 лет и более следует избегать термина «выздоровление», так как описаны многочисленные случаи рецидивов заболевания через 10–15 лет после клинико-эндоскопической ремиссии.

Основной метод устранения папиллом — эндоларингеальная хирургия с использованием микроинструментов и/или хирургических лазеров под наркозом. У большинства больных необходимы повторные оперативные вмешательства; в наиболее тяжёлых случаях количество операций за весь период лечения достигает 100 и более. Стойкой ремиссии папилломатоза при использовании только хирургического лечения удаётся достичь менее чем у трети пациентов [4]. В связи с этим на практике широко применяют комбинированный метод лечения, включающий, наряду с хирургическим лечением, различные методы противорецидивной терапии.

Многие упоминающиеся в литературе терапевтические методы, направленные на уменьшение частоты рецидивов заболевания, оказались недостаточно эффективными. Поэтому в настоящее время они представляют лишь исторический интерес. В частности, для лечения РПП применяли глюкокортикоиды, подофиллотоксин, аутовакцины, лимфокины, антибиотики, ретиноловую кислоту и т.д. В настоящее время для противорецидивной лекарственной терапии используют интерфероны (ИФН) и их индукторы, иммунокорректоры, препараты индол-3-карбинола, другие цитостатики.

Интерферонотерапия в настоящее время — общепринятый метод лечения РПП. ИФН — группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты. Известно более 20 ИФН, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три вида — α , β , γ . ИФН — биологические модификаторы иммунной реакции. Способностью вырабатывать ИФН в той или иной степени обладают все клетки организма, но наиболее активными продуцентами ИФН являются иммунокомпетентные клетки. При стимуляции клеток индуктором происходит активация генов, кодирующих белки ИФН, и образование этих белков. ИФН секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы воздействуют на другие клетки, активируя процесс синтеза белков, повышающих резистентность клетки к чужеродному агенту. Возможен перенос этих белков на соседние клетки, не контактирующие ни с индуктором, ни с самим ИФН [6].

ИФН обуславливают разнообразные эффекты, проявляющиеся как на клеточном, так и на системном уровне, в том числе противовирусный, противоопухолевый, иммуномодулирующий, радиопротективный. Несмотря на то, что ИФН не оказывают прямого действия на вирус, они способны воздействовать на основные звенья этиологии и патогенеза РПП, повышая противовирусную резистентность клеток и индуцируя синтез ингибиторов и ферментов, препятствующих репродукции вирусов и контролирующих пролиферацию клеток [7].

Существующие препараты можно классифицировать по типу входящего в них ИФН [α , β , γ , комбинированные (состоящие из разных типов ИФН), комплексные (ИФН в сочетании с другими лекарственными средствами)] и по

способу получения (природные — лейкоцитарные; лимфо-бластные и др., рекомбинантные — полученные путём ген-ной инженерии). Натуральные ИФН получают, стимулируя определённые типы клеток (лейкоциты, лимфоциты и др.), рекомбинантные — путём внедрения гена, кодирующего ИФН, в плазмиды прокариотических клеток, таких, как *E. coli*, *Pseudomonas spp.* Натуральные препараты представляют собой сложный комплекс различных классов ИФН и цитокинов, что определяет особенности их биологического действия — преимущественно иммуномодулирующий эффект. Активное начало рекомбинантных препаратов соответствует одному типу ИФН, у них преобладают противовирусные и противоопухолевые эффекты [6]. В настоящее время применяют преимущественно рекомбинантные инъекционные формы ИФН, в частности препараты интерферона альфа-2а и альфа-2b.

Терапия ИФН показана при распространённой или обтурирующей форме РПП с коротким (до 3 мес) межрецидивным периодом и/или при распространении папиллом на нижние дыхательные пути. Противопоказания — аллергические, сердечно-сосудистые заболевания, тяжёлая патология печени и почек, недостаточность красного костного мозга, эпилепсия и другие заболевания ЦНС, повышенная чувствительность к ИФН и составным компонентам препарата, а также изменения лабораторных показателей в процессе лечения: лейкопения менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$, концентрация билирубина более $20,5 \text{ мкмоль/л}$, креатинина — более 170 мкмоль/л . Перед назначением препарата целесообразно изучение исходного интерферонов статуса ребёнка. Лечение начинают после удаления папиллом. Наш опыт применения препаратов ИФН показывает, что курсовой метод лечения (введение препарата ежедневно в течение 1 мес с повторными курсами с интервалом 3 мес) недостаточно эффективен. Поэтому мы используем длительный непрерывный метод лечения: препарат вводят 3 раза в неделю в течение 1 года и более, причём продолжительность лечения зависит от клинического эффекта в каждом конкретном случае (терапию завершают через 6 мес после прекращения роста папиллом).

Интерферон альфа-2а вводят внутримышечно в дозе $100\,000\text{--}150\,000 \text{ МЕ/кг}$ (но не более $3\,000\,000 \text{ МЕ}$) на одну инъекцию. Наиболее частые побочные эффекты инъекционных форм препаратов ИФН — гриппоподобный синдром и непродолжительная пирогенная реакция (от субфебрильной лихорадки до 39°C и выше), проявляющиеся обычно после первых 1–10 инъекций спустя несколько часов после введения препарата. В связи с этим целесообразно делать инъекции вечером, чтобы пик подъёма температуры тела приходился на период сна. Кроме того, при выраженной температурной реакции возможно использование жаропонижающих средств. У детей младшего возраста (до 3–5 лет) и их родителей длительное использование инъекционных форм ИФН часто вызывает негативную реакцию. В связи с этим в младшей возрастной группе целесообразно использовать препараты интерферон альфа-2b в форме ректальных свечей: в первые 10 дней — по 1 свече ($150\,000 \text{ МЕ}$ для детей до 3 лет, $500\,000 \text{ МЕ}$ для детей 3–5 и $1\,000\,000 \text{ МЕ}$ для детей 5 лет и старше) 2 раза в день, затем — по 1 свече 3 раза в неделю. Побочные эффекты при такой схеме терапии мы не наблюдали. При недостаточной эффективности интерферона альфа-2b в форме ректальных свечей в течение 1–2 лет необходимо использование препаратов для инъекционного введения.

Необходимо учитывать, что при длительном применении рекомбинантных ИФН в крови у пациентов появляются антиинтерфероновые антитела, в ряде случаев существенно снижающие эффективность ИФН при лечении

РПП. Выделяют два типа антител к ИФН: связывающие (САТ) и нейтрализующие (НАТ). САТ обычно появляются первыми и относятся к IgM. Считают, они не направлены против участка молекулы ИФН, определяющего биологическую активность препарата [8]. Наличие в крови САТ не оказывает существенного влияния на эффективность терапии ИФН больных РПП [9–11]. НАТ относятся к IgG и направлены против участков молекулы ИФН, связанных с биологическими функциями ИФН, снижая противовирусную и антипролиферативную активность препаратов [12]. Проведённые нами исследования [13] показали, что эффективность терапии ИФН детей с РПП коррелирует с титром НАТ в сыворотке крови. Среди пациентов с высоким (7–10 условных единиц) титром НАТ терапия ИФН была эффективна только в 25% наблюдений, тогда как среди больных с низким (0–2 условных единиц) титром НАТ положительный эффект был отмечен в 66,7% случаев. В связи с этим для определения индивидуальной чувствительности пациента к используемому препарату рекомбинантного ИФН перед началом лечения и каждые 6–12 мес целесообразно определять степень нейтрализующей активности антител к ИФН.

По данным нашей клиники, стойкая ремиссия при применении ИФН отмечена у 74% больных (при этом срок наблюдения, когда можно констатировать эффективность лечения, составляет 2–3 года с момента начала терапии ИФН [14]). Отмечена более высокая эффективность терапии РПП в детском возрасте по сравнению с взрослыми [15].

Выраженный дефицит эндогенного ИФН, выявляемый у больных РПП, высокая частота побочных эффектов при использовании рекомбинантных ИФН, дороговизна лечения этими препаратами позволяют рекомендовать для терапии РПП индукторы эндогенного интерферона, в частности — отечественный препарат метилглукамина акридонатацетат («Циклоферон»). Метилглукамина акридонатацетат — синтетический низкомолекулярный индуктор ИФН, относящийся к гетероароматическим соединениям, к классу акридинов (основное действующее вещество — акридинуксусная кислота). Препарат обладает широким спектром биологической активности за счёт своего противовирусного, иммуномодулирующего, противовоспалительного эффектов. Основные клетки-продуценты ИФН после введения препарата — макрофаги, Т и В лимфоциты. Препарат индуцирует высокие титры ИФН в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы, активирует Т лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т хелперов и Т супрессоров, подавляет аутоиммунные реакции. При динамическом исследовании интерферонов статуса у детей с РПП перед началом, во время и после окончания терапии отмечено увеличение показателей от 2 до 8 раз по отношению к исходному уровню; в том числе у 93,3% больных происходило увеличение продукции лейкоцитами периферической крови ИФН- α и у 91,1% — ИФН- γ [16]. Метилглукамина акридонатацетат вводят внутримышечно по 3–5 мг/кг в сут; первые 2 инъекции ежедневно, затем на 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20- и 23-е сутки. В случае тяжёлого течения заболевания или при использовании препарата в качестве противорецидивной монотерапии целесообразно основной курс лечения дополнить поддерживающим: препарат вводят в той же дозе 1 раз в 10 дней в течение 3–6 мес [17]. В последние годы получены новые данные о патогенезе заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, и о роли ИФН в развитии индуцированной вирусом клеточной пролиферации. Установлено, что ключевые факторы развития пролиферативных процессов — онкобелки Е6 и Е7, кодируемые геном ВПЧ [18]. Постоянный синтез белков необходим для поддержания опухолевого фенотипа инфицированных

клеток, ингибирование этих белков приводит к регрессии заболевания. Оказалось, что резистентность инфицированных ВПЧ клеток напрямую зависит от уровня синтеза онкобелка E7. Белок E7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФН- $\alpha 2$ за счёт того, что он способен избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых ИФН. Кроме того, белок E7 инактивирует фактор регуляции активности интерферона (IRF), который внутриклеточно «включает» транскрипцию генов, кодирующих синтез противовирусных белков.

Известно, что РРП, как и другие заболевания, ассоциированные с ВПЧ (например, рак шейки матки), относится к гормонально зависимым опухолям. В организме под воздействием цитохрома P450 эстрадиол метаболизируется в 16 α -гидроксиэстрон или в 2-гидроксиэстрон. Взаимодействие эпителиальной клетки, инфицированной ВПЧ, с 16 α -гидроксиэстроном обеспечивает пролонгированный эффект действия гормона, при котором происходит активный синтез онкобелков E7, то есть это способствует бурному росту папиллом. Другой метаболит эстрадиола — 2-гидроксиэстрон, — наоборот, обладает антипролиферативным эффектом. Концентрация метаболитов эстрадиола коррелирует между собой: при увеличении уровня 16 α -гидроксиэстрона уменьшается концентрация 2-гидроксиэстрола и наоборот. Блокировать конверсию эстрадиола в 16 α -гидроксиэстрон, тем самым снижая уровень синтеза онкобелка E7, способны препараты индол-3-карбинола (ИЗК). Кроме того, ИЗК индуцирует избирательный апоптоз эпителиальных клеток, инфицированных ВПЧ [19].

ИЗК — пищевой индол, в большом количестве присутствующий в растениях семейства крестоцветных (во всех видах капусты — белокочанной, брокколи, цветной, кольраби и др.). Начиная с конца 1990-х годов, препараты ИЗК широко применяют для противорецидивной терапии РРП в США [20]. В России ИЗК выпускают под торговой маркой «Индинол». В 1 капсуле «Индинола» содержится 100 мг высокоочищенного ИЗК. Препарат показан при любой форме РРП — локализованной, распространённой или обтурирующей, его можно применять как в качестве монотерапии РРП, так и в сочетании с другими методами адъювантного лечения. Препарат назначают после очередного удаления папиллом. Дозы зависят от массы тела ребёнка: до 30 кг — 100 мг/сут, до 50 кг — 200 мг/сут, свыше 50 кг — 300 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 400 мг/сут. Препарат вводят в 1–4 приёма во время еды. Продолжительность терапии составляет не менее 12 нед, при необходимости курс лечения можно продлить. По нашим данным, положительный эффект при применении ИЗК (отсутствие рецидива в течение 2 лет наблюдения или увеличение продолжительности межрецидивного периода) наблюдают у 65% больных. К несомненным достоинствам препарата относится удобство применения, не вызывающее негативного отношения ребёнка, отсутствие побочных эффектов и противопоказаний (единственные противопоказания к назначению препарата — беременность и лактация).

С учётом наличия у детей с РРП выраженных изменений иммунитета, особенно Т системы [21, 22], в клинической практике нашли применение иммунокорригирующие препараты, в частности тимуса экстракт («Тактивин»), оказывающий влияние на Т и, опосредованно, на В лимфоциты. Препарат восстанавливает нарушенную иммунологическую реактивность при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях. В отличие от других известных препаратов аналогичного действия, тимуса экстракт оказывает влияние только на патологически изменённую иммунную систему. При этом в случаях недостаточной продукции эндогенного ИФН препарат усиливает синтез последнего.

Мы применяем следующую схему иммунокорригирующей терапии тимуса экстрактом у детей с РРП. Курс лечения начинают после эндоларингеального удаления папиллом. Препарат вводят подкожно в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней, затем 1 раз в 10 дней в течение 3 мес. Время введения препарата — с 18.00 до 20.00 часов — связано с суточным ритмом колебаний активности тимуса, «пик» которого достигается в указанное время. При необходимости курс лечения повторяют через 6–12 мес. Осложнений и побочных эффектов при введении препарата мы не наблюдали. По нашим данным, положительный эффект зафиксирован у 55% пациентов.

Химиотерапию РРП применяют достаточно давно. В то же время создание высокой концентрации противоопухолевого препарата избирательно в ткани опухоли при папилломатозе гортани представляет значительные сложности. При внутримышечном или внутривенном введении препаратов, ингаляциях и транскутанном электро- и фонофорезе в папилломы попадает незначительная часть лекарственного препарата. Методика эндоларингеального и эндотрахеального фонофореза позволяет создать максимальную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения.

Для лечения больных с РРП применяют различные противоопухолевые препараты — блеомицин, винкристин, но с учётом степени угнетающего действия на папилломы предпочтение следует отдать отечественному препарату проспидия хлориду («Проспидин»). Это противоопухолевый препарат из группы алкилирующих соединений. Проспидия хлорид легко растворим в воде, гигроскопичен — в связи с чем для фонофореза используют мазевую форму препарата. Доступна 30% мазь проспидия хлорида; кроме того, при необходимости её изготавливают *ex tempore* на основе безводного ланолина. При гистологическом исследовании папиллом в процессе терапии проспидия хлоридом выявлены дистрофические изменения и угнетение пролиферативной активности новообразования [23]. Проведение эндоларингеального фонофореза возможно только под общим обезболиванием под контролем прямой опорной ларингоскопии. Эндотрахеальный фонофорез обычно проводят у пациентов с «хронической» трахеостомой под местной анестезией. Данный метод лечения показан при распространённом росте папиллом, его проводят через 3–4 дня после хирургического удаления опухоли на остатке папиллом или на те участки, где они ранее располагались. Курс фонофореза включает 6–8 процедур, проводимых с интервалом в 3–4 дня. Также возможно смазывание слизистой оболочки гортани и, особенно, трахеи (при наличии трахеостомы — под местной анестезией) мазью с проспидия хлоридом. Существенный недостаток эндоларингеального и эндотрахеального фонофореза — необходимость повторных наркозов. Поэтому наибольшее распространение получил метод ингаляционного введения проспидия хлорида. Непосредственно перед ингаляцией 1 флакон лиофилизированного порошка для инъекций (0,1 г проспидия хлорида) разводят в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Ингаляции проводят ежедневно, курс лечения — 30 процедур, за одну процедуру используют весь приготовленный раствор. При необходимости курс лечения можно повторить, но не ранее чем через 6 мес. По нашим данным, эффективность терапии проспидия хлоридом составляет 60%.

Большое количество методов противорецидивного лечения косвенно свидетельствует о том, что патогенетически обоснованная терапия пока ещё не разработана. Более того, у достаточно большого количества больных стойкой ремиссии РРП достичь не удаётся, несмотря на предпринимаемые в течение многих лет попытки. В связи с этим на первый план выходит проблема профилактики инфици-

рования ребёнка ВПЧ. Перспективный метод профилактики папилломатоза — вакцинация. Известно, что приблизительно 20% взрослого населения инфицировано ВПЧ-16, который ассоциируется с раком шейки матки в 50% случаях и в 25% — с цервикальной неоплазией [24]. Опубликованы первые обнадеживающие результаты вакцинации женщин: частота инфицирования ВПЧ-16 среди вакцинированных составила 0%, тогда как в контрольной группе получавших плацебо — 3,8% [25]. Разрабатывают вакцины против ВПЧ 6-го и 11-го типа, хотя эта задача ещё далека от своего решения.

В заключение следует отметить, что, несмотря на интенсивные исследования, проблема РРП остаётся неразрешенной. Клиническое течение заболевания по-прежнему непредсказуемо. Установлено, что этиологическим фактором развития опухоли является ВПЧ, преимущественно 6-го и 11-го типа; однако механизм инфицирования и, особенно, причины манифестного течения заболевания остаются неясными. Возможно, развитию папилломатоза способствуют различные врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния, характер и выраженность которых, по-видимому, обуславливают клиническую вариабельность заболевания и наличие осложне-

ний. По мере компенсации дефекта иммунной системы ребёнка может наступать устойчивая ремиссия папилломатоза, однако и при «благоприятном» течении заболевания сохраняется длительное, возможно, пожизненное персистирование вируса, что может в будущем обуславливать рецидивы опухоли под воздействием каких-либо провоцирующих факторов.

Основным методом устранения дыхательного стеноза, вызванного ростом папиллом в гортани, остаётся эндоларингеальная хирургия, в первую очередь при помощи микроинструментов и различных типов хирургических лазеров. Однако изолированное хирургическое лечение в большинстве случаев не предупреждает рецидивы опухоли. В связи с этим интенсивно разрабатывают различные методы адъювантной терапии, направленной как на устранение дефектов иммунной системы, так и на снижение скорости репликации ВПЧ. В настоящее время для достижения стойкой ремиссии опухоли в большинстве случаев применяют различные методы противорецидивной терапии — как изолированно, так и в разнообразных сочетаниях. Однако универсальный метод противорецидивной терапии пока не разработан; возможно, когда-либо эту проблему решит вакцинация.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Derkay C.S. Task force in recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — V. 121. — № 12. — P. 1386–1391.
2. Abramson A.L., Steinberg B.M., Winkler B. Laryngeal papillomatosis: Clinical, histopathologic and molecular studies // Laryngoscope. — 1987. — V. 97. — № 6. — P. 678–685.
3. Овчинников Ю.М., Киселев В.И., Солдатский Ю.Л. и др. Распространённость типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом // Вестник оторинолар. — 2004. — № 3. — С. 29–33.
4. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Щепин Н.В. и др. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза // Российская оториноларингология. — 2004. — № 4 (11). — С. 70–73.
5. Soldatski I.L., Onufrieva E.K., Steklov A.M., Schepin N.V. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children // Laryngoscope. — 2005. — V. 115. — № 10. — P. 1848–1854.
6. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. — Смоленск: СГМА, Русич-Принт, 1997. — 240 с.
7. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
8. Antonelli G. In vivo development of antibody to interferons: an update to 1996 // J. Interferon Cytokine Res. — 1997. — V. 17, Suppl. 1. — P. 39–46.
9. Кольцов В.Д., Онуфриева Е.К., Чирешкин Д.Г. и др. Антитела к альфа-2а интерферону у детей с ювенильным респираторным папилломатозом // Вестник оторинолар. — 1995. — № 6. — С. 24–26.
10. Кольцов В.Д., Чирешкин Д.Г., Онуфриева Е.К. и др. Оценка образования антител к интерферону у больных ювенильным респираторным папилломатозом при интерферонотерапии // Вестник оторинолар. — 1996. — № 4. — С. 25–27.
11. Кольцов В.Д., Онуфриева Е.К., Нурмухаметов Р.Х. и др. Влияние антител к α_2 - и γ -интерферонам на течение ювенильного респираторного папилломатоза у детей, получающих лечение препаратами α_2 -интерферона // Вестник оторинолар. — 1997. — № 4. — С. 32–33.
12. Prummer O., Streichan U., Porzolt F. Treatment-induced interferon (IFN)- α antibodies: Differential neutralisation of the antiviral and antiproliferative IFN- α activity in vitro // J. Interferon Res. — 1991. — V. 11. — P. 265.
13. Нурмухаметов Р.Х., Онуфриева Е.К., Солдатский Ю.Л. и др. Оценка образования антител к интерферону и их влияние на

- эффективность интерферонотерапии у детей с ювенильным респираторным папилломатозом // Вестник оторинолар. — 2000. — № 4. — С. 22–25.
14. Нурмухаметов Р.Х. Применение препаратов интерферона при ювенильном респираторном папилломатозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 22 с.
15. Avidano M.A., Singleton G.T. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — V. 112. — № 2. — P. 197–202.
16. Сидоренко С.И. Препараты интерферона и его индукторы в комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза. Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. — М., 2001. — 21 с.
17. Каримова Ф.С., Иванченко Г.Ф., Григорян С.С. Лечение папилломатоза гортани индукторами интерферона // Вестник оторинолар. — 2000. — № 5. — С. 54–57.
18. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М.: Димитрейд график групп, 2005. — 348 с.
19. Киселев В.И., Киселев О.И., Северин Е.С. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека // Вопросы биол., медицин. и фармацевт. химии. — 2003. — № 4. — С. 28–32.
20. Auborn K.J. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Antivir. Ther. — 2002. — V. 7, № 1. — P. 1–9.
21. Гаращенко Т.И., Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Исследование иммунологических показателей у детей с папилломатозом гортани и возможные пути иммунокоррекции // Вестник оторинолар. — 1996. — № 4. — С. 15–18.
22. Савенко И.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей с папилломатозом гортани: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 1994. — 24 с.
23. Чирешкин Д.Г. Хроническая обструкция гортанной части глотки, гортани и трахеи у детей. Этиология, клиника и методы устранения. — М.: Репид-Принт, 1994. — 144 с.
24. Kulasingam S.L., Hughes J.P., Kiviat N.B. et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral // JAMA. — 2002. — V. 288, № 14. — P. 1749–1757.
25. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M., et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 347, № 21. — P. 1645–1651.