



4. Frequency-Specific Audometry Using Steady-State Responses / O. G. Lins. et al // Ear and Hearing. – 1996. – Vol. 17, N4, – P. 81–96.
5. Hearing Threshold Estimation in Infants Using Auditory Steady-State Responses / G. Rance. et al // Journal of the American Academy of Audiology. – 2005. – Vol. 16, N5, – P. 291–300.
6. Intracerebral Sources of Human Auditory Steady-State Responses / A. T. Herdman. et al // Brain Topography. – 2002. – Vol. 15, N2, – P. 69–80.
7. John M. S. Auditory Steady-State Responses to Exponential Modulation Envelopes / M. S. John, A. Dimitrijevic and T. W. Picton // Ear and Hearing. – 2002. – Vol. 19, N2, – P. 106–117.
8. Language of early- and later-identified children with hearing loss / C. Yoshinaga-Itano. et al // Pediatrics. – 1998. – N102, – P. 1161–1171.
9. Moeller M. P. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing / M. P. Moeller // Pediatrics. – 2000. – N106, – P. 43–51.
10. Rance G. Prediction of Hearing Threshold in Infants Using Auditory Steady State Evoked Potentials / G. Rance, F. Rickards // Journal of the American Academy of Audiology. – 2002. – Vol. 13, N5, – P. 236–245.
11. The Auditory Steady-State Response: comparisons with the Auditory Brainstem Response / B. Cone-Wesson. et al // Journal of the American Academy of Audiology. – 2002. – Vol. 13, N4, – P. 173–187.

УДК:616. 22-006-085:615. 37

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА 2 В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ

О. Е. Верещагина

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И. П. Павлова

(Зав. каф. оториноларингологии с клиникой – З. д. н. РФ, проф. М. С. Плужников)

Рецидивирующий папилломатоз гортани (РПГ) – наиболее часто встречающаяся опухоль верхних дыхательных путей. По данным разных авторов гортанные папилломы составляют от 15,9% до 57,5% от всех доброкачественных образований гортани [1, 4]. 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.

В этиопатогенезе заболевания основное значение имеет инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Основной причиной интереса к ВПЧ является его онкогенный потенциал, проявляющийся как в клинических наблюдениях малигнизации респираторных папиллом [14, 15], так и в частом обнаружении ДНК ВПЧ в плоскоклеточных карциномах головы и шеи [15]. Частота озлокачествления респираторных папиллом по данным разных авторов составляет 2–3% [11].

Рецидивирование папиллом связывают с наличием латентной инфекции в морфологически здоровой ткани рядом с папилломами, что подтверждено обнаружением ВПЧ в неизмененном эпителии [6]. 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.

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

- тщательное, часто неоднократное, удаление папиллом;
- гистологическое исследование удалённых папиллом на предмет возможной их малигнизации;
- адьювантную медикаментозную терапию с целью увеличения сроков ремиссии.



В качестве противорецидивной терапии наиболее широко используются цитостатики и препараты рекомбинантного интерферона-альфа 2 [2,10,12,13]. Известны способы противорецидивного лечения РПГ следующими препаратами интерферонов (IFN): человеческим лейкоцитарным интерфероном, эгифероном, реафероном, реальдироном, вифероном, рофероном-А, интроном-А и др. В целом, по данным различных авторов, эффективность интерферонотерапии составляет от 20 до 71,7%.

Системное применение препаратов интерферона имеет определенные особенности. Необходим длительный непрерывный курс лечения – до 6–12 месяцев; используются преимущественно парентеральные методы введения. Длительно вводимый больному экзогенный IFN в ряде случаев вызывает образование нейтрализующих антител.

Известны также токсические и побочные реакции на введение интерферона. Практически всегда возникает лихорадка с ознобом или без него, которая ослабевает в течение 3–5 дней. В течение первых 4 недель лечения возникает гранулоцитопения, которая иногда бывает настолько выраженной, что приходится прерывать лечение. Наконец, при длительном введении IFN 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 вышеперечисленные сложности системного применения интерферонов, при лечении ограниченной локализации ВПЧ в слизистой оболочке гортани представляется оправданным использовать локальное введение препаратов интерферонов в виде аппликаций на слизистую оболочку, ингаляций [5], инъекций в слизистую оболочку непосредственно после удаления папиллом. Интерес представляет тот факт, что, иммуномодулирующий эффект препаратов интерферона может зависеть от способа их введения [9]. Ранее 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 [3].

Целью данной работы было выявить особенности состояния системного и местного иммунитета пациентов с рецидивирующим папилломатозом гортани, оценить клиническую и иммунологическую эффективность местной терапии рекомбинантным IFN и определить клинические и лабораторные показания к проведению местной интерфероновой терапии при рецидивирующем респираторном папилломатозе.

Материалы и методы исследования.

За период с 2004 по 2006 год в ЛОР клинике СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова под наблюдением находились 24 больных часто рецидивирующим папилломатозом гортани в возрасте от 16 до 69 лет. Из них 10 (41,6%) мужчин и 14 (58,4%) женщины.

Наиболее часто начало заболевания приходилось на ранний детский возраст (26,8%) и период полового созревания (14,6%) – ювенильный папилломатоз. В 31,9% случаев начало заболевания приходилось на 40-50 летний возраст – папилломатоз взрослых. Такое возрастное распределение начала заболевания подтверждается данными других авторов и возможно связано с периодами конституционального иммунодефицита и гормональных перестроек в организме.

Клиническое обследование больных включало: трансназальную фиброларингоскопию с видеозаписью и кадровым воспроизведением; 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).

Наиболее часто папилломы локализовались на истинных голосовых складках (68,9%), преимущественно в передних отделах. Среди больных с распространенной формой папилломатоза преобладали пациенты с длительным анамнезом, неоднократно перенесшие оперативные вмешательства

Среди пациентов с распространенной формой папилломатоза у 6 больных наблюдалось сочетание папилломатоза гортани и глотки (мягкое небо, небные дужки), у 1 больного диагностировано сочетание папилломатоза гортани и трахеи.



У 2 больных заболевание было диагностировано впервые, остальные 22 человека, перенесли до поступления в клинику от 1 до 20 операций при помощи традиционных хирургических методик под местной или общей анестезией. Длительность межрецидивного периода составила от 3 до 6 месяцев.

Гистологическое исследование биоптатов и удаленных папиллом проводилось при окрашивании препаратов по Папаниколау.

Определение ДНК ВПЧ в удалённых папилломах или браш-биоптатах со слизистой оболочки и её типирование производилось методом полимеразной цепной реакции.

Иммунологическое обследование, включающее определение фагоцитирующей активности нейтрофилов, функциональной активности клеток методом реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), фенотипа циркулирующих в крови лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, HLA-DR) методом проточной цитофлуориметрии проводилось всем больным до начала лечения.

Определение в ларингеальном секрете уровня $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 методом мультиплексного иммуноанализа с помощью анализатора белков «Bio-Plex» проводилось 11 больным, получавшим ингаляции рекомбинантного интерферона альфа 2 в качестве монотерапии 5 раз: до лечения, через сутки и через пять суток после начала терапии, после окончания курса ингаляций и через 5 дней после курса лечения.

Для определения значений нормы изучаемых цитокинов в ларингеальном секрете была обследована контрольная группа, которую составили практически здоровые лица молодого возраста (n=6, 18-30 лет), студенты 4 и 5 курсов СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Критериями отбора в контрольную группу служили: отсутствие хронических соматических заболеваний и патологии ЛОР-органов, отсутствие аллергических реакций в анамнезе, а также отсутствие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем). В день обследования дополнительно проводился осмотр с целью исключения острого воспалительного процесса верхних дыхательных путей.

Взятие ларингеального секрета осуществляли при непрямой ларингоскопии с помощью лабораторного дозатора в количестве 10 мкл. Материал разводили в 40 мкл ЭДТА.

Для всех образцов ларингеального секрета рассчитывали коэффициент IL-4/ $IFN\gamma$. Оценка достоверности различия полученных результатов проводилась вычислением непараметрического критерия Манна-Уитни. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Методика лечения.

В исследовании использовался отечественный препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ «Интераль».

С противорецидивной целью, в раннем послеоперационном периоде (на 2-3 сутки после операции) ингаляционная терапия рекомбинантным интерфероном- $\alpha 2$ проводилась 13 пациентам с рецидивирующим папилломатозом гортани.

В качестве монотерапии без оперативного лечения курс ингаляций рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ проведен 11 пациентам с рецидивирующим папилломатозом гортани.

Ингаляции 1 млн. ЕД препарата «Интераль», растворенного в 5 мл физиологического раствора проводились 1 раз в день с помощью компрессионного ингалятора. Курсовая доза составляла 10 – 15 млн. ЕД препарата.

Результаты исследования

Результаты вирусологического и гистологического обследования.

При исследовании 24 препаратов удалённых папиллом и браш-биоптатов методом полимеразной цепной реакции, ВПЧ 6/11 типов обнаружен в 10 случаях, 16/18 типов – 5 случаях, 6/8 типы – в 4 случаях, неидентифицированный ВПЧ в одном и ещё в четырех случаях ДНК ВПЧ обнаружено не было при гистологически подтверждённом диагнозе. При анализе данных вирусологического исследования нам не удалось провести какие-либо параллели между результатами этих исследований, клиническим течением заболевания и состоянием иммунной системы пациентов.

При изучении препаратов, окрашенных по Папаниколау, определена пролиферирующая плоскоклеточная папиллома с наличием специфического комплекса признаков, характеризу-



ющих ядро и цитоплазму эпителиальных клеток, обусловленных цитопатическим действием ВПЧ у всех пациентов (койлоцитарная атипия клеток). Необходимо отметить, что у больных с ювенильным папилломатозом опухоль характеризовалась, как высоко пролиферирующая плоскоклеточная папиллома с наличием резко расширенных и полнокровных капилляров в строме. При папилломатозе взрослых в 12 (29,3%) случаях обнаружена плоскоклеточная папиллома с участками гиперкератоза, дисплазии 1–2 степени и низкой пролиферативной активностью.

Результаты иммунологического обследования.

У всех больных РПГ показатели поглотительной активности нейтрофилов, а также спонтанной миграции гранулоцитов и мононуклеаров в РТМЛ не отличались от нормальных значений.

Отклонения от нормы при определении фенотипа циркулирующих в крови лимфоцитов были выявлены у 85,4% пациентов (необходимо отметить, что все эти больные характеризовались длительным и часто рецидивирующим течением патологического процесса). При анализе полученных данных не выявлено тенденции к уменьшению количества Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), Т-хелперов (CD4+CD8-) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD4-CD8+). Однако, содержание Т-лимфоцитов, положительных по CD25 – «раннему маркеру активации» было значительно снижено ($6,5 \pm 2,3\%$ при норме 13–24% ($p=0,042$)). У всех пациентов определялось достоверно сниженное количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR) – положительных по «позднему маркеру активации» ($2,55 \pm 3,9\%$ при норме 8–20%, $p=0,012$).

Кроме того, отмечено значительно сниженное количество Т-киллеров (CD3+ (16+56) +) ($p=0,023$) и естественных киллеров (CD3- (16+56) +) ($p=0,035$) по сравнению с нормой.

При изучении цитокинового состава ларингеального секрета больных рецидивирующим папилломатозом гортани были выявлены следующие закономерности.

Исходно в ларингеальном секрете у всех больных с РПГ выявлено достоверно повышенные уровни TNF α ($p=0,036$) и IFN γ ($p=0,031$) по сравнению с группой контроля. Аналогичные изменения были выявлены для IL-4 ($p=0,044$). Средние значения уровней цитокинов в ларингеальном секрете представлены в таблице 1.

Таблица 1

Средние значения ($M \pm s$) уровней цитокинов (пкг/мл) в ларингеальном секрете больных рецидивирующим папилломатозом гортани и здоровых лиц

	Больные РПГ	Здоровые лица
TNF α	$26,22 \pm 71,02^*$	$0,053 \pm 0,28$
IFN γ	$11,61 \pm 23,78^*$	$0,81 \pm 1,9$
GM-CSF	$50,33 \pm 90,9$	$9,5 \pm 8,33$
IL-2	$3,42 \pm 3,97$	$4,5 \pm 3,2$
IL-4	$4,03 \pm 6,6^*$	0 ± 0
IL-5	$0,001 \pm 0,004$	0 ± 0
IL-10	$0,0008 \pm 0,023$	0 ± 0
IL-12	$3,33 \pm 8,9$	$0,11 \pm 0,19$
IL-13	$5,02 \pm 14,53$	$0,45 \pm 0,77$

* – различия по сравнению со здоровыми лицами достоверны при $p < 0,05$

Среднее значение концентрации IL-2 имело тенденцию к снижению по сравнению с группой контроля, однако отличие было статистически не достоверно. Концентрации IL-5 и IL-10 были близки к нулю. Отличие уровней других цитокинов от контрольной группы статистически доказаны не были.

Результаты лечения

После ингаляционного введения первой дозы препаратов рекомбинантного интерферона-альфа 2 у 7 (29,2%) пациентов наблюдался «гриппоподобный» синдром, включающий субфебрильную температуру тела, умеренную головную и мышечную боль. Проявления гриппо-



подобного синдрома длились от 2 до 5 часов, были выражены незначительно и не требовали медикаментозной коррекции. У всех больных в первые 2–3 суток наблюдалась гиперемия и отечность слизистой оболочки гортани и глотки.

В группе больных, получавших ингаляции интерферона с противорецидивной целью после оперативного удаления папиллом (13 человек), при дальнейшем наблюдении у 7 (53,8%) пациентов в течение 4–6 месяцев (в среднем через 4,9 месяцев) 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 месяца. Однако, при проведении статистической обработки полученных результатов достоверного увеличения межрецидивного периода не наблюдалось ($p=0,12$). 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 6 пациентов (47,2%) рецидива заболевания не отмечено. Период динамического наблюдения составил от 9 до 16 месяцев.

В группе больных, получавших курс ингаляций рекомбинантного интерферона $\alpha 2$ в качестве монотерапии без предварительного хирургического удаления папиллом (11 человек), у 5 (45,5%) пациентов был достигнут полный регресс папиллом и восстановление голосовой и дыхательной функции, 5 (45,5%) – наблюдалось значительное уменьшение объема папиллом с полным восстановлением дыхательной и значительным улучшением голосовой функции. После проведения курса ингаляций больные не требовали оперативного лечения. У 1 пациентки динамики не наблюдалось, ей в дальнейшем проведено оперативное вмешательство.

При анализе субпопуляций лимфоцитов периферической крови после проведения местной терапии «Интералем» была отмечена тенденция к нормализации количества естественных киллеров (CD3- (16+56) +) и лимфоцитов положительных по CD25, однако выявленные изменения были статистически недостоверны.

При анализе динамики уровней цитокинов в ларингеальном секрете больных РПГ в процессе монотерапии интерфероном $\alpha 2$, были выявлены следующие закономерности. В группе больных с полным регрессом папиллом в результате лечения, выявлялись более высокие исходные уровни $TNF\alpha$, чем у больных с частичным регрессом новообразования (Рис. 1).

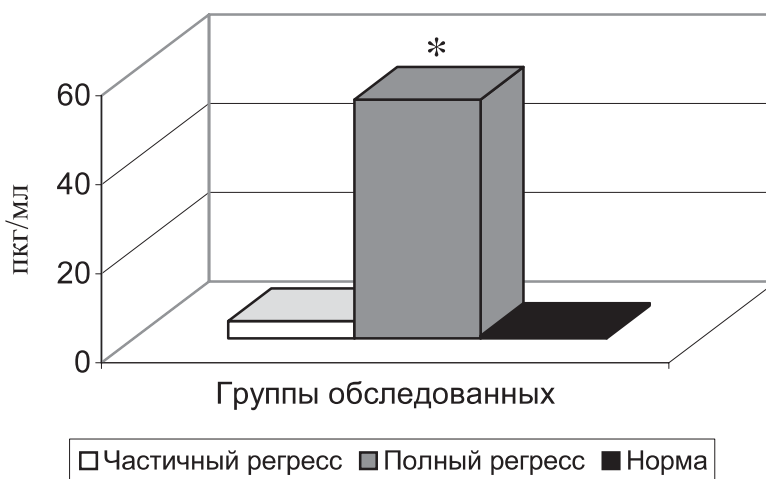


Рис. 1. Исходные уровни $TNF\alpha$ в ларингеальном секрете больных РПГ в зависимости от результата лечения и здоровых лиц. (* – различия между группами больных достоверны при $p<0,05$)

В группе больных с полным регрессом папиллом уже через сутки после начала лечения наблюдалось постепенное увеличение в ларингеальном секрете уровней $IFN\gamma$, IL-12, IL-2 по сравнению с исходными значениями. Максимальные значения уровней данных цитокинов



достигались к пятому дню лечения, при статистической обработке наблюдались достоверные отличия от исходных показателей ($p=0,023$ для $IFN\gamma$, $p=0,02$ для $IL-12$ и $p=0,015$ для $IL-2$). Тенденция к росту сохранялась и через 5 суток после окончания курса лечения. Для GM-CSF отмечена та же динамика, однако изменения были статистически не достоверны. В группе больных с частичным регрессом опухоли уровни $IFN\gamma$, $IL-12$, $IL-2$ и GM-CSF через сутки снижались по сравнению с исходными значениями и на протяжении всего курса лечения колебались в пределах нормальных значений. При статистическом анализе достоверных изменений уровней данных цитокинов не наблюдалось.

У пациентов с полным регрессом папиллом через сутки после начала лечения выявлено достоверное снижение исходно повышенных уровней $TNF\alpha$ ($p=0,045$) до нормальных значений. В дальнейшем значения концентраций данного цитокина не отличались от нормы. В группе с частичным регрессом папиллом достоверных изменений уровня $TNF\alpha$ в процессе терапии не выявлено.

При анализе динамики $IL-4$, $IL-10$ и $IL-13$ в обеих группах больных через сутки после начала лечения выявлено постепенное снижение уровней этих цитокинов. Причем в группе с полным регрессом папиллом уже через сутки наблюдалось достоверное снижение исходно высокого уровня $IL-10$ ($p=0,038$). Уровни $IL-4$, $IL-10$ и $IL-13$ у этих пациентов на протяжении курса лечения не отличались от нормальных значений. В группе с частичным регрессом опухоли через 5 суток после окончания курса терапии наблюдалась тенденция к росту уровней $IL-4$ и $IL-13$ ($p=0,047$). Достоверных отличий уровней $IL-5$ от исходных показателей и от контрольной группы в процессе лечения отмечено не было.

Обсуждение

По литературным данным клиническое течение респираторного папилломатоза, определяющееся интенсивностью роста папиллом, зависит не столько от типа вируса, сколько от особенностей макроорганизма. В нашем исследовании у всех пациентов выявлен дефект иммунной системы, заключающийся в снижении функциональной активности Т-лимфоцитов при сохранении их количественных соотношений в пределах нормы. Кроме того, отмечено выраженное снижение количества Т-киллеров и естественных киллеров, которые являются основными эффекторами специфического и неспецифического звеньев противовирусной защиты соответственно. На местном уровне выявлен дисбаланс $Th1/Th2$ иммунных реакций. В ларингеальном секрете больных РПГ обнаружены высокие уровни цитокинов модулирующих ответ по $Th1$ -типу ($IFN\gamma$ и $TNF\alpha$) характерный для противовирусной иммунной защиты. Кроме того, выявлен высокий уровень $IL-4$, характерный для развития оппозиторного $Th2$ -ответа. Неоднозначность местных иммунных реакций подтверждается сниженным или нормальным уровнем $IL-2$ и $IL-12$, повышение которых можно ожидать при развитии противовирусного иммунного ответа.

Учитывая изложенные выше изменения в иммунной системе больных РПГ, а также наличие хорошо развитой системы местного иммунитета верхних дыхательных путей, представляется целесообразным использовать при данной патологии локальное введение препаратов интерферонов. Так Р. Brandtzaeg и соавторы сообщают в своих исследованиях, что Т-лимфоциты выявляются в lamina propria слизистой оболочки верхних дыхательных путей как единично расположенные клетки или в виде небольших скоплений, расположенных в подэпителиальной области, а также в эпителиальном слое между клетками эпителия, так называемые «интраэпителиальные лимфоциты». Применение иммуногистохимического метода с использованием меченых моноклональных антител к различным мембранным молекулам, экспрессируемым лимфоцитами, позволило отнести их к клеткам $CD3^+$ фенотипа и выделить среди них две основные субпопуляции: $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки. Небольшая часть «интраэпителиальных лимфоцитов» (IEL) имеет фенотип $CD57^+$, присущий натуральным киллерам. Количественные соотношения и локализация клеток основных иммунорегуляторных субпопуляций в слизистой оболочке полости носа по данным Р. Brandtzaeg и соавторов (1996) подвержены значительным индивидуальным колебаниям [6, 7]. Тем не менее, общей тенденцией является относительно низкое содержание Т-клеток $CD8^+$ фенотипа среди IEL (30%) и значительное



преобладание CD4+ (65%) в эпителиальном слое и lamina propria слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Явное преобладание Т-хелперной субпопуляции клеток с фенотипом CD4+ резко отличает слизистую оболочку дыхательных путей от слизистой оболочки интестинального тракта, где Т-клетки CD8+ фенотипа составляют подавляющее большинство IEL [8].

В ходе местного применения рекомбинантного IFN γ отмечена тенденция к росту уровней цитокинов, модулирующий иммунный ответ по Th1–типу (IFN γ , IL-12, IL-2), максимум которых достигался к 5 суткам. Это, вероятно, связано с действием IFN α на «интраэпителиальные лимфоциты» слизистой оболочки (естественные киллеры и Т-лимфоциты) а также макрофаги, их активацией и секрецией этими клетками IFN γ , IL-2 и IL-12. Рост уровней IFN γ , IL-2 и IL-12 и нормализация индекса IL-4/IFN γ в ходе лечения наблюдались только у пациентов с полных регрессом опухоли, что может свидетельствовать о том, что регресс опухоли достигается не только вследствие прямого действия IFN α на репликацию ВПЧ, но и в результате иммуномодулирующего действия данного препарата, потенцирующего противовирусный иммунный ответ на местном уровне. У этой группы больных в ходе терапии также наблюдалось снижение исходно высокого уровня IL-10, противовоспалительного цитокина, характерного для развития опозиторного гуморального иммунного ответа по Th2-типу, что еще раз подтверждает сдвиг местных иммунных реакций в результате действия препаратов IFN α в сторону клеточно-опосредованных. Ингаляционное введение IFN α вызывало также незначительное снижение уровней других противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-13. Однако после отмены препаратов интерферона в ларингеальном секрете пациентов с частичным регрессом опухоли наблюдался рост уровней этих цитокинов.

Выводы:

В данном исследовании нами показана эффективность местного ингаляционного применения препаратов рекомбинантного интерферона у пациентов с рецидивирующим папилломатозом гортани в качестве монотерапии (эффективность данного способа лечения составила 45,5%, при полном регрессе опухоли). Наиболее эффективно местное применение интерферона у пациентов с часто рецидивирующими ювенильными папилломами, агрессивным течением и гистологической картиной активно пролиферирующей папилломы. Эти характеристики патологического процесса могут служить клиническими показаниями к ингаляционному назначению препаратов рекомбинантного интерферона.

В качестве прогностического признака эффективности местной интерфероновой терапии могут служить исходно высокие значения TNF α и индекса IL-4/IFN γ в ларингеальном секрете, а показателями эффективности лечения – повышение уровня IFN γ , IL-2 и IL-12 в сочетании со снижением (нормализацией) индекса IL-4/IFN γ .

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 объем опухоли, уменьшив при этом объем оперативного вмешательства и вероятность послеоперационных осложнений (кровотечение, рубцевание). Отказ от хирургии снижает риск иммунодепрессивных состояний, вызванных самим оперативным вмешательством, что само по себе удлиняет период клинической ремиссии.

Назначение ингаляционной интерфероновой терапии в послеоперационном периоде позволяет удлинить межрецидивный период и сократить вероятность возникновения продолженного роста папилломы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванченко Г. Ф. Профилактика и лечение папилломатоза гортани / Г. Ф. Иванченко, Ф. С. Каримова // Заболевания голосового аппарата верхних дыхательных путей. – М.: Боргес – 2001. – С. 111–113
2. Иммуномодулирующие свойства лейкинферона. / Н. Д. Ющук, А. В. Змызгова, И. В. Тугутова и др. // Сов. медицина. – 1990. – № 7. – С. 11–14
3. К вопросу о комбинированном лечении рецидивирующего папилломатоза гортани. / М. С. Плужников, М. А. Рябова, С. А. Карпищенко и др. // Болезни органов дыхания. – 2004. – № 1. – С. 22–25.



4. Эффективность местной иммунотерапии гнойных синуситов с использованием препаратов рекомбинантных интерлейкинов человека. / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, Е. Б. Катинас и др. // Рос. ринология. – 2002. – № 2. – С. 119–122.
5. Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region. / A. Bomholt // Acta otolaryngol. – 1988; 1–5: 3: 367–371.
6. Brandtzaeg P. Farstad Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. / P. Brandtzaeg, N. Inger // Immunology Today 1999, 20:267–277.
7. Deunas L. Use of interferon- α in laryngeal papillomatosis: eight years of the Cuban national programme. / L. Deunas, V. Alcantud, F. Alvares // J Laryngol 1997; 111: 2: 134–140.
8. Gaylis B. Recurrent respiratory papillomatosis: progression to invasion and malignancy. / B. Gaylis, R. E. Hayden / Amer. J. Otolaryngol. – 1991. – vol. 12, № 2. – P. 104–112.
9. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa. / P. Brandtzaeg, F. L. Jahnsen, I. N. Farstad et al. // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratorae. – 1996. – Vol. 2, N1–2. – P. 22–31.
10. Kashima H. K. Randomized surgical adjuvant trial of interferon alfa-n1 in recurrent papillomatosis. / H. K. Kashima, B. G. Leventhal, P. W. Week // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993; 114: 2: 1163–1169.
11. Leventhal B. G. Randomized surgical adjuvant trial of interferon alfa-1 in recurrent papillomatosis. / B. G. Leventhal, H. K. Kashima // Arch. Otolaryngol. Head Neck surg. – 1988. – V. 114, № 10. – P. 1163–1169.
12. Mahnke C. Recurrent laryngeal papillomatosis: retrospective analysis of 95 patients and review of the literature. / C. Mahnke, O. Frohlich, B. Lippert // Otolaryngol. Pol. – 1996. – V. 50, № 6. – P. 567–578.
13. Ocphanidou D. Recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation in a young adult. / D. Ocphanidou, K. Dimakou, P. Latsi // Resp. Med. – 1996. – V. 90, № 1. – P. 53–55.
14. Shamboul K. Stomal malignant transformation of respiratory papilloma, with neck metastasis: case report. / K. Shamboul // East. Afr. Med. J. – 1996. – V. 73, № 5. – P. 336–338.
15. Steinberg B. M. A possible role for human papillomaviruses in head and neck cancer. / B. M. Steinberg, T. R. Dileo // Cancer metastasis Rev. – 1996. – V. 5, № 1. – P. 91–112.

УДК 616. 281-008. 55

О РАЗВИТИИ МЕТОДОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОТБОРА ЛИЦ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ЗНАКОПЕРЕМЕННЫХ УСКОРЕНИЙ

А. Е. Голованов

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Начальник каф. отоларингологии – проф. М. И. Говорун)

Развитие представлений о болезни движения стимулировалось потребностью человека в современной высокоскоростной технике. Новые технологии предъявляли к человеческому организму новые, повышенные требования. На пути развития техники стала особенность человеческого организма, проявляющаяся в развитии крайне неприятных для субъекта и могущих вызывать снижение профессиональных качеств человека, управляющего движущимся механизмом – укачивание. Данное состояние имеет много названий – укачивание, кинетозы, болезнь движения, морская болезнь, воздушная болезнь, лифтная болезнь. Не зависимо от условий возникновения данное состояние проявляется вестибуло-вегетативными реакциями при явной форме и повышенной утомляемости при скрытой форме укачивания. После определённой длительности воздействия ускорений (особенно знакопеременных) у человека развивается тошнота, рвота, головокружения, головная боль, саливация или наоборот сухость во рту, снижение или повышение аппетита. У особо чувствительных индивидуумов признаки укачивания могут проявляться уже от самого вида транспортного средства, и даже от воспоминания о нём – при, так называемом, условно-рефлекторном механизме укачивания.

В определённый момент перед наукой встал вопрос о предотвращении явления укачивания. Методы предупреждения укачивания могут быть разделены на три типа: фармакопрофилактику, тренировки и профессиональный отбор.