



Таким образом, латентный период пика компонента N2 ДСВП, может служить объективным диагностическим критерием в оценке состояния коркового отдела слухового анализатора у больных РС, а также при решении вопросов экспертизы их трудоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каменская В. Г. Мозговые механизмы анализа временного параметра акустических раздражителей в норме и при патологии: Автореф. дис.... докт. биол. наук /В. Г. Каменская. – СПб, 1992. – 41 с.
2. Куреньова К. Ю. Зміни в показниках імпедансної аудіометрії у хворих з порушенням голосу та слуху при розладі центральної гемодинаміки у вертебро-базиллярній системі діагностиці і лікуванні/ К. Ю. Куреньова // Журн. вушн., нос. і горл. хвор. – 2006. – № 6. – С. 6–11
3. Сагалович Б. М., Ранняя диагностика нейросенсорной тугоухости: Метод. рекомендации /Б. М. Сагалович, А. Н. Петровская. – М., 1988. – 15 с.
4. Сагалович Б. М. Место объективных методов исследования в клинической аудиологии /Б. М. Сагалович // Пробл. эксперим. и клинич. аудиол. – М., 1992. – Т. 1 – С. 77–82.
5. Шидловська Т. А. Характерні ознаки показників ДСВП при початковій сенсоневральній приглухуватості і функціональних порушеннях голосу та при поєднаній патології голосоутворюючої і слухової систем /Т. А. Шидловська // Журн. вушн., нос. і горл. хвор. – 2001. – № 4. – С. 19–23.
6. Шидловская Т. В. Длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы при нейросенсорной тугоухости шумовой этиологии /Т. В. Шидловская. VI съезд оториноларингологов РСФСР: Тез. докл. – Оренбург, 1990. – С. 430–431.
7. Шидловская Т. А. Целесообразность учета показателей электроэнцефалографии и слуховых вызванных потенциалов при лечении больных с хроническими нарушениями голоса /Т. А. Шидловская // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1995. – № 6. – С. 46–51.
8. Шидловська Т. А. Коркові слухові викликані потенціали при порушеннях голосу з різною давністю захворювання /Т. А. Шидловська // Там же. – № 1. – С. 34–38.
9. Acoustic reflex Auditory brainstem responses and MRI in the evaluation of the acoustic neuromas /J. M. Burkey, F. M. Rizer, A. G. Shuring et al. // Laryngoscope. – 1996. – № 106. – P. 839–841.
10. Correlation between the laryngeal brain stem evoked response and the laryngeal chemoreflex in the porcine model /S. Cohen, R. M. Esclamado, P. Kileny et al. // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 1993. – Vol. 102, № 2. – p. 92–99.
11. Rosen S. Hearing loss and coronary hearing disease /S. Rosen, P. Olin // Arch. Otolaryngology. – 1965. – Vol. 82. – P. 236–243.

УДК: 616. 22–006. 52–08–039. 73

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА2 В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА

Л. Р. Кучерова, К. А. Сысоев

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И. П. Павлова

(Зав. каф. оториноларингологии с клиникой – докт. мед. наук С. А. Карпищенко;

директор научно-методического центра по молекулярной медицине –

проф. А. А. Тоголян)

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) – наиболее часто встречающееся новообразование верхних дыхательных путей. Единичная папиллома и рецидивирующий папилломатоз среди доброкачественных опухолей верхних дыхательных путей составляют от 20 до 57,5 % [2]. Папиллома является доброкачественной опухолью, развивающейся из плоского или переходного эпителия. В этиопатогенезе заболевания основное значение имеет инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ), а рецидивирование папиллом связывают с наличием латентной инфекции в морфологически здоровой ткани рядом с папилломами, что подтверждено обнаружением ВПЧ в неизмененном эпителии [4]. Вирус длительно может существовать латентно, не вызывая роста папиллом, а активизация процесса может быть спровоцирована угнетением иммунной системы вследствие другой причины: интеркуррентное заболевание, травма, инфекция и т. д.



Подобный взгляд на патогенез РРП, 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 интерферона-альфа. Известны противорецидивные способы лечения РРП следующими препаратами интерферонов (IFN): человеческим лейкоцитарным интерфероном, эгифероном, реафероном, реалдирином, вифероном, рофероном-А, интроном-А и другими. 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.

Учитывая вышеперечисленные сложности системного применения интерферонов, при лечении ограниченной локализации ВПЧ в слизистой оболочке гортани представляется оправданным использовать локальное введение препаратов интерферонов в виде ингаляций, аппликаций, инъекций в слизистую оболочку непосредственно после удаления папиллом. Интерес представляет тот факт, что, иммуномодулирующий эффект препаратов интерферона может зависеть от способа их введения [1, 3].

Целью данной работы было оценить клиническую и иммунологическую эффективность местной терапии пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом рекомбинантным IFN альфа2.

Материалы и методы исследования

В ЛОР-клинике СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова под наблюдением находилось 15 больных часто рецидивирующим папилломатозом гортани в возрасте от 16 до 69 лет. Из них 5 мужчин и 10 женщин.

Наиболее часто папилломы локализовались на истинных голосовых складках (68,9 %), преимущественно в передних отделах. Среди больных преобладали пациенты с длительным анамнезом, неоднократно перенесшие оперативные вмешательства. У 3 больных наблюдалось сочетание папилломатоза гортани и глотки (мягкое небо, небные миндалины), у 2 больных диагностировано сочетание папилломатоза гортани, глотки и трахеи. У 2 больных заболевание было диагностировано впервые, остальные 13 человек, перенесли до поступления в клинику от 1 до 12 операций при помощи традиционных хирургических методик под местной или общей анестезией. Длительность межрецидивного периода составила от 3 до 6 месяцев.

Гистологически диагноз был подтвержден у 13 больных, перенесших ранее оперативное вмешательство.

Всем больным определяли в ларингеальном секрете уровни IFN- γ , TNF- ζ , GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 методом мультиплексного иммуноанализа с помощью анализатора белков 5 раз: до лечения, через сутки и через пять суток после начала терапии, после окончания курса ингаляций и через 10 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.

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

Методика лечения

Ингаляции 1 млн. ЕД рекомбинантного интерферона-альфа2, растворенного в 5 мл физиологического раствора проводились 1 раз в день с помощью компрессионного ингалятора. Курсовая доза составляла 10–15 млн. ЕД препарата.



Ингаляционное лечение интерфероном проводилось в качестве монотерапии, без предварительного удаления папиллом.

Результаты исследования

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

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

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.

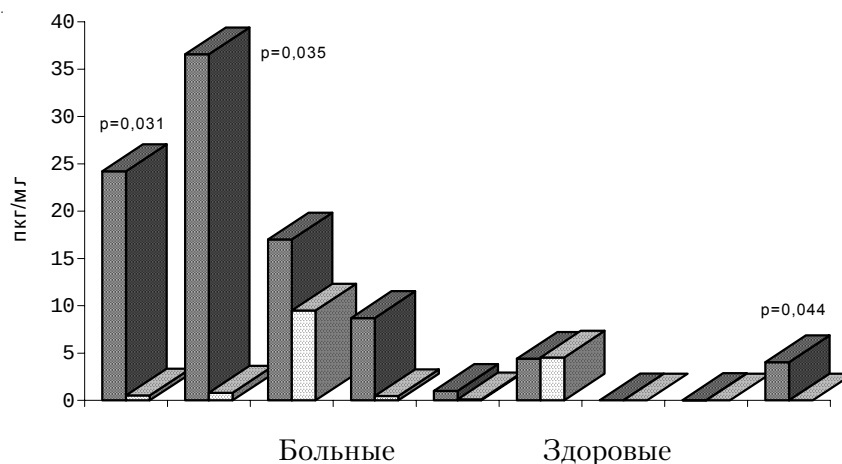


Рис. Средние значения уровней цитокинов в ларингеальном секрете больных папилломатозом и здоровых лиц.

После ингаляционного введения первой дозы препаратов рекомбинантного интерферона альфа2 у 5 (33,3 %) пациентов наблюдался «гриппоподобный» синдром, включающий субфебрильную температуру тела, умеренную головную и мышечную боль. Проявления гриппоподобного 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.

У 5 (33,3 %) пациентов был достигнут полный регресс папиллом и восстановление голосовой и дыхательной функции, 7 (46,6 %) – наблюдалось значительное уменьшение объема папиллом со значительным улучшением голосовой функции. После проведения курса ингаляций больные не требовали оперативного лечения. У 3 пациентов динамики не наблюдалось, им в дальнейшем были проведены оперативные вмешательства.

При оценке динамики уровней цитокинов в ларингеальном секрете больных РРП в процессе терапии выявлены следующие закономерности.

В группе больных с *полным регрессом* папиллом уже через сутки после начала лечения наблюдалось постепенное увеличение в ларингеальном секрете уровней IFN- ν , 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 IFN4 ν , $p=0,02$ для IL-12 и $p=0,015$ для IL-2).

В группе больных с *частичным регрессом* папиллом уровни IFN4 ν , IL-12, IL-2 через сутки снижались по сравнению с исходными значениями и на протяжении всего курса лечения колебались в пределах нормальных значений.

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 до нормальных значений.



В группе с частичным регрессом опухоли через 5 суток после отмены ингаляций наблюдалась тенденция к росту уровней IL-4 и IL-13.

У пациентов с полным регрессом папиллом через сутки после начала лечения выявлено достоверное снижение исходно повышенных уровней TNF- ζ ($p=0,045$) до нормальных значений. В дальнейшем значения концентраций данного цитокина не отличались от нормы.

Что касается уровней IL-5 и GM-CSF достоверных отличий 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. Хотя иммунный ответ на ВПЧ достаточно изучен применительно к генитальному папилломатозу, так, как данная локализация наиболее распространена во всем мире, в литературе нет данных о характере местных защитных реакций при респираторном папилломатозе.

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 Clerisi M. и соавторы в 1998 году обнаружили высокую продукцию IL-10 и других цитокинов, присущих Th2 [5]. В 2001 г. R. Todd Snowden выявили сниженные уровни IL-2 и растворимого рецептора IL-2 в сыворотке крови детей с часто рецидивирующими респираторным папилломатозом по сравнению со здоровыми [6].

В нашем исследовании у всех пациентов был выявлен дисбаланс Th1/Th2 иммунных реакций на местном уровне. В ларингеальном секрете больных РПП обнаружены высокие уровни цитокинов, модулирующих ответ по Th1-типу (IFN- γ и TNF- ζ), характерный для противовирусной иммунной защиты. Кроме того, выявлен высокий уровень IL-4, характерный для развития оппортунистического 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 РПП, нам представляется целесообразным использовать при данной патологии локальное введение препаратов интерферонов.

В ходе местного применения IFN- γ отмечена тенденция к росту уровней цитокинов, модулирующих иммунный ответ по Th1 – типу (IFN- γ , IL-12, IL-2), максимум которых достигался к 5 суткам. Это, вероятно, связано с действием IFN- γ 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 в ходе лечения наблюдался только у пациентов с полным регрессом папиллом, что может свидетельствовать о том, что клинический эффект достигается не только вследствие прямого действия IFN- γ 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, провоспалительного цитокина, характерного для развития оппортунистического гуморального иммунного ответа по Th2-типу, что еще раз подтверждает сдвиг местных иммунных реакций в результате действия препаратов IFN- γ в сторону клеточно-опосредованных. Ингаляционное введение IFN- γ вызывало также незначительное снижение уровней других провоспалительных цитокинов IL-4 и IL-13. Однако после отмены препаратов интерферона в ларингеальном секрете пациентов с *частичным регрессом* опухоли наблюдался рост уровней этих цитокинов.

Заключение

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



33 %, при полном регрессе опухоли и 46 % – при частичном). Интерес представляет следующее наблюдение: выраженный эффект от местного применения интерферона наблюдался у пациентов с часто рецидивирующими папилломами и гистологической картиной активно пролиферирующей папилломы с наличием расширенных и полнокровных капилляров в строме. Эти характеристики патологического процесса могут служить клиническими показаниями к ингаляционному назначению препаратов рекомбинантного интерферона. Данное наблюдение, возможно, объясняется механизмом действия интерферона (выраженным антипролиферативным действием, основанным на блокировании репликации вируса).

В качестве прогностического признака эффективности местной интерфероновой терапии могут служить исходно высокие значения TNF- ζ в ларингеальном секрете, а показателями эффективности лечения – повышение уровня IFN- γ , IL-2 и IL-12.

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).

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммуномодулирующие свойства лейкинферона / Н. Д. Ющук, А. В. Змызгова, И. В. Тугутова и др. // Сов. медицина. – 1990. – № 7. – С. 11–14.
2. Комбинированная эндоларингеальная видеоэндоскопическая хирургия и фотодинамическая терапия больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи / В. В. Соколов, А. А. Гладышев и др. // Вестн. оторинолар. 2007. – № 6. – С. 4–8.
3. Местная цитокиновая терапия при гнойных синуситах / О. В. Галкина, Е. Б. Катинас, Г. В. Лавренова и др. // Медицин. иммунология. – 2001. – № 3. – С. 311–312.
4. Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region. / A. Bomholt. // Acta otolaryngol. – 1988. – Vol. 105, № 3–4. – P. 367–371.
5. Clerici M. Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the Th1/Th2 paradigm. / M. Clerici, G. M. Shearer, E. Clerici // J. Natl Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90–P. 263–268.
6. Snowden T. R. The Predictive Value of Serum Interleukins in Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Preliminary Study / T. R. Snowden, J. Thompson, E. Horwitz // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111. – P. 404–408.

УДК: 616. 28–008. 185–072. 7

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУХА ПРИ АУДИОЛОГИЧЕСКОМ СКРИНИНГЕ

С. В. Левин

*Санкт-Петербургский НИИ уха горла носа и речи Росмедтехнологий
(Директор – Засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)*

Детская тугоухость имеет особое значение, так как патология слуха в детском возрасте является причиной психического и речевого развития ребенка. [1, 2, 3] Развитие таких детей, эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий определяется максимально ранней и правильной диагностикой нарушений слуха. [1, 2] Своевременное начало реабилитационных мероприятий позволит пациентам со сниженным слухом максимально адаптироваться. Именно поэтому все большее значение приобретает разработка оптимальных алгоритмов проведения объективного аудиологического скрининга. [1, 4, 5, 6] Согласно меморандуму, принятому Специальной Комиссией по проблемам слуха у детей и новорожденных Американской Академии педиатрии [Giebel A., Redemann E. Hearing J 1992; 45: 25–28., Joint Committee on Infant Hearing (2000) [6], основными критериями эффективности аудиологического скрининга являются: