



18. Solak S. Ergonul O. Short communication: clinical predictors of group A beta hemolytic streptococci isolation in upper respiratory tract infections // Mikrobiyol. Bul. – 2005. – Vol. 39, N 3. – P. 333–340.
19. Uysal S., Sancak R., Sunbul M. A comparison of the efficacy of cefuroxime axetil and intramuscular benzathine penicillin for treating streptococcal tonsillopharyngitis // Ann. Trop Paediatr. – 2000. – Vol. 20, N 3. – P. 199–202.

Мальцева Галина Семеновна – докт. мед. наук, ученый секретарь СПб НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. (812) 316-28-52, e-mail: g.s.maltseva@gmail.ru

Гринчук Оксана Николаевна – научный сотрудник СПб НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. +7-911-228-71-09

Ильинская Евгения Васильевна – канд. биол. наук, ст. н. с. СПб НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. +7-921-976-91-91

УДК 616.22-006.52:615.281.8

ПАПИЛЛОМАТОЗ ГОРТАНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Д. М. Мустафаев, В. М. Свистушкин, А. С. Кочнева

LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS: CURRENT OPTIONS OF THE THERAPY

D. M. Mustafaev, V. M. Svistushkin, A. S. Kochneva

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

(Директор – засл. деят. науки РФ, член-корр. РАМН, проф. Г. А. Оноприенко)

В статье представлены варианты лечебной тактики папилломатоза гортани. Несмотря на многочисленность методов лечения папилломатоза гортани, радикального этиопатогенетического средства до настоящего времени не найдено. Современная лечебная практика основывается на трех основных направлениях и их сочетании. Во-первых, совершенствование хирургических методов. Во-вторых, поиск новых медикаментозных (индол-3-карбинол, цидофовир, противовирусные агенты и др.) препаратов, которые чаще всего применяются как адъювантная терапия. В-третьих, разработка методик вакцинации.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, вирус папилломы человека.

Библиография: 20 источников

The article presents the options of the treatment tactics laryngeal papillomatosis. Despite the great number of methods of treatment laryngeal papillomatosis, the radical etiopathogenetic funds to date not found. The modern medical practice is based on three basic directions, and their combination. Firstly, the improvement of surgical techniques. Secondly, the search for new medicinal (indole-3-carbinol, cidofovir, antiviral agents, etc.) drugs that are most often used as an adjuvant therapy. Thirdly, development of the methods of vaccination.

Key words: laryngeal papillomatosis, human papilloma virus.

Bibliography: 20 sources.

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

По данным разных авторов, папилломы гортани составляют 15,9–57,5% от всех доброкачественных образований гортани, с приблизительно одинаковой частотой поражая мужчин и женщин [2, 4, 6, 10, 12, 14].

Папиллома являясь доброкачественной опухолью, развивающейся из плоского или переход-

ного 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 [2, 4, 6, 10, 12, 14].



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 [2, 6, 10, 12, 14]. Рецидивирование папиллом связывают с наличием латентной инфекции в морфологически здоровой ткани рядом с папилломами, что подтверждено обнаружением ВПЧ в неизмененном 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. [2, 4, 6, 10, 12, 14].

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

- тщательное, часто неоднократное, эндоскопическое, эндоларингеальное удаление папиллом, вызывающих стеноз и (или) дисфонию;
- скрупулезное гистологическое исследование удаленных папиллом на возможность их малигнизации;
- адъювантная медикаментозная терапия в целях увеличения сроков ремиссии.

Хирургия – по-прежнему ведущий метод лечения ПГ, несмотря на то что, по сути, он является паллиативным. Применение микроэндоскопического удаления папиллом гортани и развитие методов анестезии было переломным моментом в хирургии ПГ, позволившим лечить пациентов с распространенными формами папилломатоза без трахеостомии. Методы щадящей хирургии ПГ совершенствуются: используются низкочастотная ультразвуковая деструкция папиллом, криохирургия, лазерная хирургия, микродебридер, холодная плазма [2, 3, 5, 6, 10, 12–14].

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 является важным фактором, влияющим на срок ремиссии и профилактику осложнений [2, 3, 5, 6, 10, 12–14].

Одним из перспективных направлений лечения ПГ является фотодинамическая терапия (ФДТ) [2, 10, 15, 17]. 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 предваритель-

ного местного или системного введения фотосенсибилизирующего вещества. Результаты первого крупного клинического исследования были представлены А. Abramson, M. Shikowitz et al. в 1992 г. [цит. по 2]. 33 пациентам со среднетяжелым и тяжелым ПГ была проведена ФДТ с фотофрином. Статистический анализ показал значительное снижение частоты рецидивирования папиллом (в среднем в 2 раза) после лечения. С появлением фотосенсибилизаторов второго поколения продолжилось изучение возможностей ФДТ в лечении ПГ. Так, в 2004 г. А. И. Слоева опубликовала результаты ФДТ 13 больных ПГ с применением отечественного препарата II поколения радахлорина. Терапевтический эффект достигнут в 100% случаев, из них полная резорбция наблюдалась у 10 (77%) больных, частичная – у 3 (23%) [2, 9, 10, 13, 15, 17].

К медикаментозным способам лечения ПГ относится применение различных лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков, эффект которых объясняется во многом воздействием на бактериальную флору, сопровождающую и усугубляющую течение заболевания [2, 5, 6, 10, 13, 14].

В клинической практике использовали кортикостероиды, эстрогены, электролиты, кислоты, препараты висмута, арсениты, лизоцим и другие средства без существенного терапевтического эффекта [2, 5, 6, 10, 13, 14].

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 [2, 3, 5, 6, 10, 13, 14, 16].

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 [2, 5, 6, 10, 13, 14].

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

- 1) антивирусную 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 эффект (точнее иммунокорригирующий);

3) противоопухолевый эффект, связанный с подавлением ИФН деления клеток, особенно быстро размножающихся (опухолевых) [2, 6, 7, 11, 13].

Учитывая побочные реакции системного применения препаратов ИФН, ограниченную локализацию ВПЧ в слизистой оболочке гортани, а также наличие хорошо развитой системы местного иммунитета верхних отделов дыхательных путей, представляется целесообразным использовать локальное введение препаратов ИФН больным с рецидивирующим ПГ в виде аппликаций на слизистую оболочку, ингаляций, инъекций в слизистую оболочку непосредственно после удаления папиллом [2, 6, 7, 11, 13].

Кроме того, перспективным является использование индукторов синтеза эндогенного ИФН, которые обладают ценным сочетанием полифункциональных качеств: противовирусным, антимикробным, иммуномодулирующим, радиопротективным действиями [2, 6, 7, 11, 13].

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.

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 [2, 6, 7, 11, 13].

В последнее десятилетие определенный интерес в противорецидивной терапии ПГ вызывает индол-3-карбинол, способный подавить рост папиллом у мышей. M. G. Mendelsohn et al. (1991) обнаружили, что в тканях гортани, инфицированных ВПЧ, эстрадиол метаболизируется в 16-гидроксистерон – метаболит, способствующий образованию опухолей, в значительно большем количестве по сравнению со здоровыми тканями. Индол-3-карбинол ингибирует гидроксилирование эстрадиола в 16-гидроксистерон. Проведенные неконтролируемые исследования показали, что рост папиллом замедляется у более половины пациентов [1, 8, 18].

Клинические исследования индол-3-карбинола (ИЗС) для лечения рецидивного ПГ показали, что ИЗС снижает папилломатозный рост в клеточных культурах и является эффективным в живот-

ных моделях [1, 8, 18]. Пациентам после радикального хирургического лечения впоследствии проводилась терапия ИЗС (доза для взрослых составляла 200 мг). Дальнейшее хирургическое лечение выполнялось лишь при необходимости. Стойкая ремиссия зафиксирована в 33% случаев. У 30% пациентов отмечено уменьшение частоты и выраженности рецидива, которое привело к менее частым хирургическим пособиям, у 36% ответа на лечение не получено. Ни у одного пациента не было ухудшения в течение ПГ. Никаких побочных эффектов, связанных с приемом ИЗС, не было найдено. Таким образом, локальный контроль отмечен в 63% случаев [1, 8, 18].

Поиск новых противовирусных препаратов позволил выявить группу соединений, которые не только вызывают элиминацию вирусов, но и уменьшают вероятность развития их резистентных штаммов. Ациклические фосфонаты нуклеозидов составляют одну из таких групп. Показано, что цидофовир, 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 встречаются единичные сведения об эффективности применения инъекций цидофовира в ткань папилломы или зону пораженной слизистой оболочки непосредственно после удаления папиллом. Кроме того, известно о применении при рецидивирующем ПГ другого аналога нуклеотидов – ацикловира [19, 20].

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 ПГ. При ПГ 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 [2, 6, 10, 13, 16].

В последнее время появились новые препараты для более эффективного лечения больных папилломавирусной инфекцией. К ним относятся производные аллоферона – биологически активного



пептида, выделенного из клеток иммунной системы насекомых семейства Calliphoridae. На основе аллоферона-1 разработана инъекционная форма лекарственного препарата «аллокин-альфа».

Аллокин-альфа – отечественный антивирусный препарат нового типа, разработанный международным коллективом ученых (регистрационный номер 002829/01 от 22.09.03 г.). Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон, обладающий выраженной антивирусной и противоопухолевой активностью. Действие аллокина-альфа направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (NK), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. В отсутствие чужеродных антигенов и патологически измененных клеток стимулированные лейкоциты сохраняют нормальный уровень активности, что позволяет локализовать действие препарата в очаге поражения. За прошедшие годы аллокин-альфа успешно

использовали при лечении больных опоясывающим герпесом, вирусными гепатитами В и С, ВЭБ-инфекцией, папилломавирусной инфекцией и лямблиозом [7, 11]. Аллокин-альфа сочетается с основными лекарственными формами – противовирусными ХП, антибиотиками, ИФН и их индукторами, антиоксидантами и другими препаратами, хорошо переносится больными. В отечественной и зарубежной литературе данных о применении аллокина-альфа в лечении больных папилломатозом гортани нет.

В ЛОР-клинике МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского с 2012 г. проводится научное исследование эффективности применения аллокина-альфа в лечении больных папилломатозом гортани.

По полученным предварительным результатам можно сделать следующий вывод: отсутствие клинических признаков рецидива папилломатоза гортани в течение года и более у 100% больных, получавших антивирусный препарат аллокин-альфа, свидетельствует об их клиническом выздоровлении и высокой эффективности антивирусного препарата.

Выводы

Приведенный обзор литературы показал всю сложность, неоднозначность проблемы папилломатоза гортани. Проблема имеет комплексный характер, требует дальнейшего накопления и осмысления данных по этиологии и патогенезу заболевания, разработки новых и совершенствования имеющихся подходов к лечению, основанных в первую очередь на современных достижениях иммунологии, химиотерапии, генной инженерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индинола / Ю. Л. Солдатский [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2006. – №1. – С. 46–48.
2. Ашуров З. М., Зенгер В. Г. Респираторный папилломатоз у детей. – М., 2004.
3. Вожагов В. В. Гольмиевый лазер и лейкомакс в комплексном лечении респираторного папилломатоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 26 с.
4. Вознесенская И. А. Папилломы верхних дыхательных путей. – М.: Медицина, 1974. – 240 с.
5. Зенгер В. Г., Наседкин А. Н., Чканников А. Н. Ультразвуковая и лазерная микрохирургия верхних дыхательных путей: учеб. пособие. – М., 1997. – 16 с.
6. Иванченко Г. Ф., Каримова Ф. С. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении папилломатоза гортани // Вестн. оторинолар. – 2000. – № 1. – С. 44–49.
7. Каримова Ф. С., Иванченко Г. Ф., Григорян С. С. Лечение папилломатоза гортани индукторами интерферона // Там же. – № 5. – С. 54–57.
8. Козлова Е. П. Комплексное лечение папилломатоза гортани с применением индол-3-карбинола: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 23 с.
9. Плужников М. С., Рябова М. А., Улупов М. Ю. О применении фотодинамической терапии при рецидивирующем папилломатозе гортани // Рос. оторинолар. – 2007. – № 5 (30). – С. 140–145.
10. Плужников М. С., Рябова М. А., Карпищенко С. А. Современные подходы к комбинированному лечению рецидивирующего респираторного папилломатоза // Вестн. оторинолар. – 2008. – № 4. – С. 29–37.
11. Рафальский В. В. Клиническое применение препаратов интерферона. – Смоленск: СГМА, 1997.
12. Современные аспекты изучения респираторного папилломатоза. Ч. I. Этиология, патогенез, диагностика / В. В. Барышев [и др.] // Сибирский онколог. журн. – 2009. – № 5 (35). – С. 67–72.
13. Современные аспекты изучения респираторного папилломатоза. Ч. II. Лечение / В. В. Барышев [и др.] // Там же. – 2010. – № 1 (37). – С. 68–72.
14. Чирешкин Д. Г. Папилломатоз гортани у детей (материалы к патогенезу, клинике и лечению): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1971. – 40 с.
15. Эндоларингеальная хирургия и фотодинамическая терапия с использованием гибкой видеоэндоскопической техники при предраке и раке гортани / В. В. Соколов [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2010. – № 3. – С. 50–56.



16. Chadha N. K., James A. L. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – Vol. 19 (4). – CD005053.
17. Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) chlorine for respiratory papillomatosis / M.J. Shikowitz [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005. – Vol. 131 (2). – P. 99-105.
18. Rosen C. A., Bryson P. C. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results // J. Voice. 2004. – Vol. 18 (2). – P. 248–253.
19. Stepped-dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis in children / L. M. Akst [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2003. – Vol. 129 (8). – P. 841–846.
20. Valera F., Maldonato L., Lima J. Efficacy of cidofovir in recurrent juvenile respiratory papillomatosis // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2010, Dec. – N 76 (6). – P. 713–717.

Мустафаев Джаваншир Мамед оглы – канд. мед. наук, н. с. ЛОР-клиники МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: 8 (495) 631-08-01, 8 (926) 564-35-93, e-mail: mjavanshir@mail.ru

Свиштушкин Валерий Михайлович – докт. мед. наук, профессор, руководитель ЛОР-клиники МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: 8 (495) 631-08-01, 8 (916) 667-96-09, e-mail: svvm@comtv.ru

Кочнева Анастасия Олеговна – клин. ординатор каф. оториноларингологии ФУВ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: 8 (495) 631-08-01; 8 (916) 374-99-09, e-mail: anastasia1112@yandex.ru