
Часть IV

**ПЕДИАТРИЯ
И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ**

РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ У ДЕТЕЙ – РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*З.М. Ашуров, В.Г. Зенгер, Ф.И. Чумаков, В.Н. Селин, А.Н. Наседкин,
Е.Е. Коломенский, В.В. Вожагов*
МОНИКИ, Москва

Проблема лечения респираторного папилломатоза у детей до настоящего времени остается во многом неразрешенной. Папилломы являются самой частой доброкачественной опухолью гортани. У детей, по данным нашей клиники, количество папиллом этого органа почти вдвое превосходит число всех остальных его доброкачественных опухолей и нодозных образований, вместе взятых [9]. Будучи по гистоморфологическому строению доброкачественными, у детей они чаще всего отличаются упорным рецидивированием, бурным ростом, приводящим к резкому сужению дыхательной трубки вплоть до полного ее закрытия, нарушая жизненно важные функции органа — дыхательную и голосообразование. Развивающаяся в связи с этим хроническая респираторная гипоксемия — “стенотическая болезнь” — имеет место в несформировавшемся, растущем организме, является причиной нарушений физического, психомоторного и эмоционального развития ребенка, дисфункций различных органов и систем.

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости ювенильным респираторным папилломатозом, он остается наиболее частой формой пролиферативного процесса в верхних дыхательных путях детей и подростков. Распространенность заболевания составляет 0,8 случаев на 100 000 населения. По нашим данным, чаще заболевают мальчики. Клиническое проявление заболевания в 80% случаев регистрируется у детей в возрасте от 2 до 7 лет.

В настоящее время главная роль в этиопатогенезе ювенильного респираторного папилломатоза отводится вирусу папилломы человека HPV (ДНК-содержащему из семейства Papovaviridae). Несмотря на то, что уже выявлено свыше 50 вирусов по типу ДНК, до сих пор этот вирус не был выделен из ткани опухоли, и поэтому не изучены его физико-химические свойства и генетика. Наличие вирусной ДНК в тканях ювенильной респираторной папилломы обнаруживается при помощи метода молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот, причем в большинстве случаев был зарегистрирован HPV 6 или 11 типа. Большинство авторов не установили явного различия между типом HPV и характером течения заболевания.

HPV при респираторном папилломатозе выявляется не только в слизистой оболочке, пораженной процессом, но и в клинически не измененном эпителии. То есть исследователи полагают, что вирусом поражается весь дыхательный эпителий, но заболевание длительно может протекать латентно, реактивироваться HPV, по-видимому, может иммунодепрессивным состоянием больного, инфекцией, интеркуррентным заболеванием. Состоянию иммунной системы у детей с респираторным папилломатозом и связанными с ними вопросами

иммуномодулирующей терапии посвящен ряд работ в отечественной и зарубежной литературе [6, 10, 11]. Однако до настоящего времени комплексные методы многофакторного анализа состояния иммунной системы детей с респираторным папилломатозом не исследовались, в связи с чем вопросы наличия и структуры иммунологического дефекта изучены недостаточно. Хотя и определена вирусная причина заболевания, не удалось выявить характерных антигенных комплексов в плазме крови и разработать противовирусные препараты для этиопатогенетической терапии. Методы эндоларингеальной микрохирургии не решили главную проблему этого тяжелого заболевания — проблему предотвращения рецидивов.

Исследованиями последних лет установлено, что в основе патогенеза респираторного папилломатоза лежат нарушения иммунологической реактивности организма, которые выражаются в дефиците преимущественно Т-системы иммунитета, наличии циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и антител к вирусу папилломы человека в плазме крови больных. Это способствует возникновению аутоиммунной агрессии, которая влияет на течение заболевания (рецидив-ремиссия-рецидив).

Все изложенное выше является основанием для проведения исследований по изучению возможностей и эффективности применения иммуотропного лечения с целью коррекции иммунных нарушений и выведения из сосудистого русла больных с респираторным папилломатозом патологических белков, вызывающих аутоиммунную агрессию. В качестве целенаправленной иммунокоррекции за последние годы в различных отраслях медицины широко применяются препараты — Т-активин и лейкомакс, обладающие иммуностимулирующим действием. Новым методом коррекции гомеостаза и борьбы с аутоиммунной агрессией является разрабатываемая в последние годы гравитационная хирургия крови — она нашла применение в лечении более 50 заболеваний. Терапевтический эффект плазмафереза обусловлен удалением из сосудистого русла вместе с плазмой больного патологических веществ (антигенов, антител, иммунных комплексов и др.) с последующей заменой полноценной донорской плазмой [1, 5, 6, 8].

Методы эндоларингеальной микрохирургии не решили главную проблему этого тяжелого заболевания у детей — проблему предотвращения рецидивов, а точнее продолженного роста папиллом. Однако до сих пор одним из наиболее существенных достижений современной оториноларингологии является разработка и внедрение в практику методов микроларингоскопии и эндоларингеальной микрохирургии. Эти методы позволили коренным образом улучшить качество лечения детей, страдающих респираторным папилломатозом и рубцовыми поражениями гортани. Наш опыт более чем 1 000 микрохирургических вмешательств у детей различного возраста позволяет утверждать, что эндоларингеальная микрохирургия может быть осуществлена практически в каждом детском оториноларингологическом отделении.

В последнее время в различных областях оториноларингологии и медицины, особенно в лечении вазомоторного ринита, ангиофибром носоглотки, одномоментной трахеотомии и др., нашел широкое применение метод ультразвуковой дезинтеграции. Сейчас сформировалось и активно развивается новое направление – лазерная медицина, которая, в свою очередь, включает лазерную хирургию, терапию и диагностику. Поэтому для решения ряда практических задач лазерной ЛОР-эндомикрохирургии нами была предпринята попытка использования новых видов лазерного излучения, лучшим из которых в итоге оказалось излучение ИАГ-гольмиевого лазера ($\lambda - 2,09$ мкм).

Успешное осуществление прямых эндоларингеальных микрохирургических вмешательств как у детей, так и у взрослых, в значительной степени зависит от качества анестезиологического обеспечения. У детей в связи с возрастом местная анестезия является неприемлемой, поэтому для обезболивания при эндоларингеальных вмешательствах предлагаются различные методы наркоза.

С 1993 года нами разработана и внедрена в клиническую практику чрескатетерная высокочастотная ИВЛ, которая осуществлялась с помощью респиратора для струйной нормо-высокочастотной вентиляции легких "Бриз-301". Данный респиратор, работающий по принципу прерывания потока сжатого газа, позволяет обеспечить в широком диапазоне регулирование рабочего давления, частоту дыхательных циклов и соотношение вдоха и выдоха. В качестве дыхательного газа использовали медицинский кислород. В качестве инсuffляционного катетера применяли пластиковый катетер для катетеризации магистральных сосудов с внутренним диаметром 1,4 мм, длиной 200 мм. Во избежание изгиба катетера в полости рта и тем самым его укорочения, проксимальную часть катетера помещали в "стиллет" из обрезанной интубационной трубки № 3,0, придавая этим дополнительную ригидность катетеру [4].

Введение эндотрахеального катетера осуществлялось на расстоянии 2,5-4,0 см до бифуркации трахеи. Учитывая кратковременность оперативных вмешательств, увлажнения газовой смеси не проводили. Все вмешательства выполнялись в условиях тотальной внутривенной анестезии, чаще на основе калипсола (кетамин), реже у детей старшей возрастной группы применялся 1% гексенал.

Струйную ИВЛ начинали после вводной анестезии и катетеризации трахеи ВЧ-респиратором в нормочастотном режиме. Рабочее давление сжатого газа устанавливали примерно равным 0,03-0,05 мПа, частоту вентиляции – 20-30 в минуту, соотношение времени вдоха/выдоха 1:3, после чего проводили прямую ларингоскопию и начинали оперативное вмешательство. По мере освобождения голосовой щели от obturirующего компонента, достаточного для адекватного выдоха, параметры вентиляции под визуальным контролем, а также под контролем газового состава крови постепенно увеличивали. Таким образом, параметры нормовентиляции плавно доводили до высокочастотных, при этом ИВЛ во всех режимах осуществляли 100% кислородом. При использовании подобной тактики ни в одном случае не пришлось прибегнуть к интубации трахеи интубационной трубкой,

не потребовались также и другие вмешательства, направленные на экстренное восстановление проходимости дыхательных путей (трахеостомии).

Применение струйной чрескатетерной высокочастотной искусственной вентиляции легких (ЧВЧ ИВЛ) у пациентов с различной степенью стеноза гортани обеспечивает поддержание удовлетворительного уровня газообмена, состояния общей гемодинамики, создает удобные условия работы для хирурга. Состояние метаболических процессов у пациентов данной группы во время оперативного вмешательства в условиях тотальной внутривенной анестезии с применением ЧВЧ ИВЛ также характеризовалось определенной стабильностью, о чем свидетельствует динамика ряда биохимических показателей, изучаемая у оперируемых больных.

В заключение следует подчеркнуть, что успех анестезиологического обеспечения, как и самой операции, зависит от тесного сотрудничества анестезиолога и хирурга.

В течение более чем 15 лет в ЛОР-клинике МОНИКИ эндоларингеальные микрохирургические операции проводятся на базе современных достижений техники, которая включает следующие необходимые компоненты: ларингоскопы различных размеров, фиксирующее устройство, оптику, набор специальных инструментов, фото- и кинодокументацию. В нашем распоряжении для проведения эндоларингеальных хирургических вмешательств имелись наборы инструментов, выпускаемых Можайским медико-инструментальным заводом, а также инструменты из набора "Kleinsasser O." фирмы "K. Storz". На базе принципов эндоларингеальной микрохирургии был избран метод ультразвуковой дезинтеграции папиллом. Этот метод впервые в нашей стране был предложен Л.А. Феркельманом в 1972 году и в последующем детально разработан применительно к папилломатозу гортани у детей М.Е. Винницким. Перспективность применения этого метода заключалась в эффективном разрушении тканей, локализации воздействия на ткани, возможности строго дозировать глубину дезинтеграции, минимальных реактивных изменений со стороны окружающих тканей, относительной технической простоте и практически полной безопасности для больного. К этому следует добавить и такой положительный момент, как возможность использования доступной отечественной аппаратуры и инструментария [2].

В нашей работе был применен серийно выпускаемый аппарат ЛОР-А-1 и ЛОР-А-ДОН. Для разрушения папилломатозной ткани нами был использован специально сконструированный Л.А. Феркельманом волновод – инструмент изогнутой формы, позволяющий проводить наряду с поперечными продольные колебания. Последние преобладают для контактного разрушения патологически измененной ткани. Вес волновода 60 г, длина – 26 см.

Было установлено, что с помощью низкочастотного ультразвука можно в течение короткого отрезка времени (до 5 мин) разрушить большие массы папиллом и восстановить достаточно широкий просвет гортани. Данное вмешательство показано и при обтурирующем папилломатозе гортани при условии предварительной интубации гор-

тани и трахеи. При этом, в отличие от CO_2 -лазера, низкочастотный ультразвук не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на интубационную трубку. Кровотечение во время ультразвуковой дезинтеграции было минимальным и не потребовало каких-либо специальных мер по его остановке. Так же как и авторы метода, мы убедились в том, что при оптимальной настройке волновода через хирургический микроскоп отчетливо видно, что при соприкосновении с тканью папиллом под концом волновода возникают небольшие вспышки. На участках же, где папилломы отсутствуют, эти вспышки не возникают.

Как показывают наши наблюдения, избирательность действия низкочастотного ультразвука на ткань папиллом проявляется лишь при поверхностном воздействии, без каких-либо усилий со стороны хирурга. Несоблюдение этого правила приводит к повреждению окружающих тканей с возможным образованием рубца в области комиссуры или отеком голосовых складок и подскладкового отдела с последующим развитием стеноза гортани. Сравнительный анализ эффективности влияния на частоту рецидивов папилломатоза показал снижение их числа в 1,5 раза при лечении низкочастотным ультразвуком по сравнению с инструментальным методом.

В настоящее время для устранения папиллом респираторного тракта мы предпочитаем пользоваться излучением ИАГ-гольмиевого лазера с помощью установки СТН-10, сконструированной и апробированной при участии сотрудников нашей клиники (ее детальная характеристика приведена в первом томе альманаха, на с. 88-93).

Хирургическое лечение респираторного папилломатоза с помощью излучения ИАГ-гольмиевого лазера в технологическом аспекте имеет ряд особенностей и отличий от технологий хирургии с помощью CO_2 или ИАГ-неодимового лазера. В процессе разработки и клинических испытаний аппарата СТН-10 были выработаны оригинальные приемы коагуляции или резания различных тканей [3]. Рабочим торцом световода дотрагивались до поверхности точечного остатка папиллом (после инструментального удаления) и производили единственный "выстрел" лазерным лучом. Затем торец световода переносили в другую точку над той же папилломой и повторяли "выстрел".

При вмешательствах на гортани во время прямой ларингоскопии мы использовали металлические протекторы волокна. Этот способ позволял избежать "дрожания" рабочего торца волокна и направлять лазерный луч строго локально. В качестве протектора волокна могут применяться длинные инъекционные иглы или иглы-воздуховоды от систем переливания крови.

Необходимо обратить внимание на взаимодействие анестезиолога и хирурга, оперирующего с помощью гольмиевого лазера в просвете дыхательных путей. Практика показала, что для предотвращения локальных вспышек газонаркотической смеси по команде хирурга прекращается вентиляция легких (на 10-20 сек.). Этот прием является особенностью проведения лазерных операций.

В настоящее время абсолютных противопоказаний к применению лазерного излучения с λ -2,09 мкм при респираторном папилломатозе и комиссуральных спайках не выявлено. В процессе исследований

лазерной хирургии респираторного папилломатоза у детей мы получили убедительные подтверждения следующим положениям:

- лазерная фотодеструкция приводит к радикальному разрушению папиллом, в том числе в подслизистом слое;
- данный метод отличается отчетливой локализованностью, что приводит к минимальному повреждению здоровых тканей;
- при соблюдении всех правил лазерной фотодеструкции она отличается полной безопасностью для больного;
- при воздействии на ткань папиллом кровотечения во время операции не бывает, или оно является минимальным;
- весьма перспективным методом является ликвидация рубцов гортани с помощью лазерной фотодеструкции.

С целью иммунокоррекции и экстракорпорального очищения крови мы включили Т-активин, дискретный плазмаферез и лейкомакс в комплексную терапию детей с тяжелыми формами респираторного папилломатоза. Дозировки и схема введения Т-активина при респираторном папилломатозе разработаны в лаборатории молекулярной иммунологии НИИ физико-химических исследований. Лечение Т-активином проводили сразу после операции, препарат вводили подкожно, ежедневно, 1 раз в день. Всего вводили 5 инъекций, а после пятидневного перерыва еще 5 инъекций по той же схеме. Время введения Т-активина с 18 до 20 часов, связано с суточным ритмом колебаний сывороточной тимической активности, "пик" которой достигается в указанное время. Эффективная одноразовая доза Т-активина – 100 мкг/1,0 мл 0,1% раствора для взрослых, для детей от 1 года до 3 лет – до 40 мкг/мл, от 3 до 7 лет – от 40 до 60 мкг/мл, от 7 до 14 лет – 60-80 мкг/мл, старше 14 лет – 100 мкг/мл. После выписки из стационара детям с целью поддерживающей терапии назначали введение Т-активина 1 раз в 10 дней в течение 4-6 месяцев. Курсы можно повторять (до 3-5) с интервалом в 3-4 месяца. Осложнений и побочных явлений при применении Т-активина у детей мы не наблюдали, все больные введение препарата перенесли хорошо.

Дискретный плазмаферез проводили в специально оборудованном кабинете бригадой, состоящей из хирурга и медицинской сестры (методика разработана совместно с сотрудниками отделения детской хирургии МОНИКИ). После катетеризации подключичной или кубитальной вены по Сельдингеру определялись основные показатели гемодинамики: АД, ЦВД, ЧСС. У всех больных они были в пределах возрастной нормы. Всем детям до и после плазмафереза проводили электрокардиографическое исследование, при котором отклонений от возрастной нормы не наблюдалось. При проведении дискретного плазмафереза основные показатели гемодинамики постоянно контролировали.

Внутривенно вводился гепарин из расчета 100-150 ЕД/кг массы тела и проводилась эксфузия крови в полимерный контейнер типа "Гемакон-500" или "Компопласт-300" с гемоконсервантом. Объем однократной эксфузии зависел от показателей гемодинамики, веса и возраста больного. В процессе эксфузии не допускалось снижение

АД до критического уровня и увеличение ЧСС выше 10% от исходных значений.

Было исследовано влияние эксфузии 12-16% объема циркулирующей крови у детей различного возраста. Исследование показало, что при эксфузии 16% объема циркулирующей крови во время плазмафереза основные показатели гемодинамики не снижались до критического уровня. Общий объем плазмозэкстракции и плазмозамещения соответствовал объему циркулирующей плазмы больного.

В процессе исследования была разработана оптимальная методика дискретного плазмафереза при респираторном папилломатозе у детей различного возраста. После эксфузии крови проводили центрифугирование полимерного контейнера с кровью, при 3 000 об/мин. В течение 7 минут при таком режиме центрифугирования часть лейкоцитов остается во взвешенном состоянии и удаляется вместе с плазмой, что усиливает иммунодепрессивный эффект плазмафереза. Отделенные эритроциты реинфузировались больному в 30-50 мл 0,9% раствора хлористого натрия. При этом после первой плазмозэкстракции плазмотеря компенсировалась 0,9% физиологическим раствором хлористого натрия, а после второй и третьей – альбумином и протеином, при последующих плазмозэкстракциях – донорской плазмой. Объем плазмотери полностью компенсировался плазмой и плазмозаменителями.

В результате проведения дискретного плазмафереза в 3 группах с интервалами между сеансами в 24, 48 и 72 часа было выявлено, что более быстро стойкий клинический эффект наступает при ежедневном проведении данной манипуляции. Было определено, что для достижения стойкого клинического эффекта требуется 3-4 сеанса плазмафереза.

При проведении дискретного плазмафереза отмечались следующие осложнения: аллергическая реакция на введение донорской плазмы и плазмозаменителей и гипертермия. Указанные осложнения купированы введением десенсибилизирующих препаратов и жаропонижающих, в дальнейшем этим больным плазмаферез проводили с плазмозамещением альбумином и протеином.

Лейкомакс – совместная разработка фирм “Шеринг-Плау” (США) и “Сандоз” (Швейцария). Его активным ингридиентом является molgramostin (рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Молекула rг ГМ-КСФ состоит из 127 аминокислот. При парентеральном введении приводит к образованию гранулоцитов, моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов, кроме того, обладает выраженным эффектом на функциональную активность зрелых нейтрофилов, включая повышение фагоцитоза бактерий, повышение цитотоксичности в отношении злокачественных клеток, а также активацию нейтрофилов в плане повышения окислительного обмена, что является важной реакцией, связанной с защитой организма.

Лечение лейкомаксом проводили сразу после операции. Препарат вводили внутривенно в дозе 5 мкг/кг массы тела в день с продолжительностью лечения 10 дней. При внутривенном вливании рекомен-

дуются использовать в системе фильтр с низкой способностью к связыванию белка и диаметром пор от 0,2 до 0,22 мкм. Для вливания полученного раствора мы пользовались набором "Травенол" (Германия).

В ходе лечения наблюдали следующие осложнения: гипертермию (температура от 37,1 до 37,8°C), тошноту, рвоту, неспецифические боли в области позвоночника и груди. Все возникшие осложнения и побочные явления при проведении лечения лейкомаксом устраняли проведением симптоматической терапии.

При изучении отдаленных (до 5 лет) результатов лечения у 24 больных после курса лечения Т-активиним признаков рецидива папиллом не отмечено у 56% больных, из 40 детей после курса лечения дискретным плазмаферезом признаков рецидива не отмечено у 65%. Из 32 больных после курса лечения лейкомаксом признаков рецидива папиллом не отмечено у 71% больных.

Таким образом, Т-активин, дискретный плазмаферез и лейкомакс являются высокоэффективными патогенетически обусловленными методами лечения респираторного папилломатоза у детей и открывают новые возможности в лечении данной патологии. Многолетний опыт лечения респираторного папилломатоза в ЛОР-клинике МОНИКИ позволяет утверждать, что лечение должно быть комплексным и успех достигается при сочетании традиционных методов с современными методами физического воздействия, экстракорпорального очищения крови и иммунокоррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арион В. Я. // Журн. микробиол. и эпидем. – 1987. – № 4. – С.98-104.
2. Виноцкий М.Е., Лубэ В.М., Феркельман Л.А. // Взаимодействие ультразвука с биологической средой / Тез. докл. 2-й Всесоюз. конфер. – Пущино. – 1979. – С.42.
3. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н. Применение хирургического гольмиевого лазера в оториноларингологии. Метод. рекоменд. – М., 1995.
4. Коломенский Е.Е. Струйные методы искусственной вентиляции легких при оперативном лечении обструктивных процессов в гортани и трахее у детей / Автореф. канд. дисс. – М., 1998.
5. Неймарк А.И., Неймарк И.И., Калинин А.П. Эфферентная терапия при хирургических и урологических заболеваниях. – Красноярск, 1991.
6. Савенко И.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей с папилломатозом гортани / Автореф. канд. дисс. – СПб., 1994.
7. Селин В.Н. Эндоларингеальная микрохирургия и ультразвуковая дезинтеграция папиллом гортани у детей / Автореф. канд. дисс. – М., 1988.
8. Смирнов Н.Б. // Клинич. фармакол. и тер. – 1995. – № 4. – С.49-51.
9. Чумаков Ф.И., Татарина Н.В. // Заболевания гортани у детей / Сб. науч. тр. МОНИКИ. – М., 1982. – 114 с.
10. Rimmel F., Maisel R., Dayton V. // Ann. Otol. Rhinol. Laringol. – 1992. – V.101, №2. – P.119-127.
11. Steinberg B.M., Meade R., Kalinovsky S. et al. // Arch. Otorinol. Head Neck Surg. – 1990. – V.116. – P. 167-1171.