

---

---

# ОБЗОРЫ

---

---

УДК 616.2:616–006.02.22]–08

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА. ЧАСТЬ II. ЛЕЧЕНИЕ

**В.В. Барышев, В.Г. Андреев, В.В. Попучиев, С.В. Ежов**

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск  
249020, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4, e-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru*

Представлены варианты лечебной тактики респираторного папилломатоза (РП). Несмотря на многочисленность методов лечения РП, радикального этиопатогенетического средства до настоящего времени не найдено. Современная лечебная практика основывается на трех основных направлениях и их сочетании. Во-первых, совершенствование хирургических методов, включающих применение эндоскопической техники и хирургического лазера. Во-вторых, поиск новых медикаментозных (индол-3-карбинол, cidofovir, противовирусные агенты и др.) препаратов, которые чаще всего применяются как адъювантная терапия. В-третьих, разработка методик вакцинации. Кроме основных направлений, изучаются возможности фотодинамической терапии и использования ионизирующего излучения при лечении распространенного и рецидивирующего папилломатоза гортани, а также методики лазериндуцированной интерстициальной термотерапии.

Ключевые слова: респираторный папилломатоз, эндоскопическая хирургия, противовирусная терапия, лучевая терапия.

MODERN ASPECTS OF STUDYING RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS. PART II. TREATMENT

V.V. Baryshev, V.G. Andreev, V.V. Popuchiev, S.V. Ezhov

*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk*

*4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, e-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru*

This review presents treatment options for respiratory papillomatosis. Despite the variety of treatment modalities, none of them have been shown to be of any significant benefit. The current treatment approaches include, firstly, the use of endoscopic and laser surgery, secondly, the search for the new antiviral agents (indol-3-carbinol, cidofovir and others), which are the most frequently used as adjuvant therapy and, thirdly, the development of vaccination methods. Other forms of therapy for advanced and recurrent laryngeal papillomatosis, such as photodynamic therapy, radiation therapy and laser-induced interstitial thermotherapy are also studied.

Key words: respiratory papillomatosis, endoscopic surgery, antiviral therapy, radiation therapy.

Респираторный папилломатоз (РП) характеризуется рецидивирующим течением и бурным ростом, что обусловило многогранность лечебной тактики. В настоящее время известно более 50 различных методов лечения РП, однако радикального этиопатогенетического средства до настоящего времени не найдено. Лечебная практика основывается на трех основных направлениях и их различных сочетаниях: совершенствование хирургических методов, поиск новых медикаментозных препаратов (противовирусных, иммунотропных и др.) и разработка методик вакцинации. Гальванокаустика, электрокоагуляция, криодеструкция, ультразвуковая дезинтеграция признаны нецелесообразными в связи с высокой частотой рецидивов и осложне-

ний, а также выявлением в некротической ткани после такого лечения вируса папилломы человека [3, 6]. Использование диоксидно-углеродного (CO<sub>2</sub>) лазера на современном этапе стало «золотым» стандартом лечения РП. Применение лазерной техники эффективно также при лечении папиллом кожи [17]. Сходные результаты получены при использовании комбинированной CO<sub>2</sub> лазерной терапии с интерфероном альфа-2б в лечении многоочаговой папилломавирусной эпителиальной гиперплазии слизистой оболочки полости рта, орального эритематозного папилломатоза, бородавчатой гиперплазии и опухоли Ackerman [12].

Известно наблюдение за 14-летней девочкой с фокальной дермальной гипоплазией (синдром

Goltz-Gorlin), клинически проявлявшейся дисфагией, дисфонией, инспираторным стридором, перемежающимся сухим кашлем и 10 % потерей веса [16]. При эндоскопическом исследовании установлено, что эти симптомы были вызваны папилломатозом гортаноглотки и гортани. Папилломатозные массы удалили субтотально с помощью эндоскопического лазерного воздействия. Небольшое количество папиллом осталось в подголосовом пространстве, однако трахеотомии удалось избежать. Благодаря эндоскопическому вмешательству было достигнуто полное клиническое выздоровление с адекватным повышением веса, а также разрешением одышки и дисфагии.

Имеется сообщение об отдаленных результатах лечения 43 больных папилломатозом полости носа с применением эндоскопической хирургии придаточных пазух носа [19]. У 26 пациентов (60 %) применен эндоназальный доступ, в 8 случаях (19 %) – внешний, и в 4 случаях (9 %) была выполнена операция комбинированным доступом (наружным и эндоскопическим). Среднее время наблюдения после лечения составило 62 мес. Гистологическое исследование операционного материала выявило малигнизацию у 4 из 43 пациентов (9 %). Рецидивы папилломатоза развились у 8 из 42 наблюдаемых в дальнейшем пациентов (19 %): у 2 – после эндоскопической хирургии пазухи, у 3 – после латеральной ринотомии, у 1 больного – после сочетанной процедуры, 2 случая зафиксированы после резекций экзофитных папиллом. Предполагается, что эндоназальный эндоскопический подход, в комбинации с традиционным способом, приемлем для лечения синоназальной папилломы из-за лучшего косметического результата и сопоставимого количества рецидивов. В случаях обширных поражений либо их сложных локализаций лучшая визуализация при операции может быть получена комбинированием внешнего и эндоскопического методов.

Для определения показаний к применению различных хирургических вариантов лечения инвертированной папилломы был проведен сравнительный анализ результатов лечения 160 больных [20]. Исследуемая группа состояла из 124 мужчин и 36 женщин. Средний возраст составил 56 лет. Период наблюдения колебался от

10 мес до 16 лет (в среднем – 5,2 года). Ранее подвергались хирургическому лечению 78 пациентов (49 %). Латеральная ринотомия была выполнена 112 пациентам (70 %). При этом рецидивы наблюдались в 18 %. Щадящее удаление выполнено у 41 пациента (26 %), включая 30 эндоскопических операций. Рецидивы опухоли регистрировались в 12 % случаев. Оставшиеся пациенты подверглись хирургическому лечению краниофациальным доступом. Малигнизация при исследовании операционного материала наблюдалась в 7 %. Таким образом, в ряде случаев может быть выполнено эндоскопическое удаление опухоли, при этом количество рецидивов сопоставимо с количеством рецидивов при более агрессивных методиках.

Схожие результаты были получены при сравнении различных вариантов хирургического лечения инвертированной папилломы полости носа, согласно которым лишь 9,3 % больных потребовались повторные операции после эндоскопического удаления опухоли [22]. После эндоскопических вмешательств по поводу инвертированной папилломы полости носа и придаточных пазух частота малигнизации папилломы по данным исследования операционного материала может составлять 6 % [27]. Полученные данные позволяют авторам позиционировать эндоскопическую хирургию как альтернативный метод лечения для синоназальной инвертированной папилломы и рекомендовать наблюдение за пациентами в связи с возможностью озлокачествления.

Вместе с тем применение эндоскопической техники может сопровождаться осложнениями. Так, например, описан случай очень редкого осложнения, в котором эндотрахеальная трубка (применяемая во время анестезиологического пособия) была почти полностью обтурирована фрагментом удаляемой папилломатозной ткани во время  $\text{CO}_2$  лазерной микроларингоскопии в ходе лечения рецидивного ларингеального папилломатоза [25]. Известно об осложнениях после эндоскопического удаления папилломы трахеи и бронхов в виде стенозирования трахеи, а также об осложнении эндопротезирования трахеи и бронхов металлическими протезами при таком стенозировании [13]. Авторы предлагают комбинированный подход к лечению с

применением интерферона альфа-2А, ацикловира, метотрексата совместно с эндоскопическим удалением папиллом посредством жесткого эндоскопа и последующим протезированием силиконовыми эндопротезами.

Клинические исследования Индол-3-Карбинола (ИЗС) для лечения рецидивного респираторного папилломатоза показали, что ИЗС снижает папилломатозный рост в клеточных культурах и является эффективным в животных моделях [23]. Пациентам после радикального хирургического лечения впоследствии проводилась терапия ИЗС (доза для взрослых составляла 200 мг). Дальнейшее хирургическое лечение выполнялось лишь при необходимости. Пациентов разделили на группы согласно ответу на проводимое лечение: полный ответ, частичный или отсутствие ответа на ИЗС. 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 течении РРП. Никаких побочных эффектов, связанных с приемом ИЗС, не было найдено. Таким образом, локальный контроль составил 63 %.

Анализ 30-летнего опыта лечения и реабилитации 212 детей в возрасте от 9 мес до 15 лет представляет непосредственные и долгосрочные результаты различных методов лечения [5]. По мнению авторов, папилломатозная ткань должна быть удалена полностью. Следовательно, во время хирургического лечения под общей анестезией эндоларингеальное удаление папиллом должно комбинироваться с монополярной коагуляцией остаточных тканей и этиопатогенетическим консервативным лечением.

Предпринимались попытки использования ионизирующего излучения при лечении распространенного и рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых как в самостоятельном, так и в комбинированном варианте лечения [1, 8, 9]. Эффективность метода, особенно в случаях распространенного процесса с учетом высокой степени малигнизации, при использовании современных возможностей лучевой терапии позволяет рекомендовать его применение на практике. Однако при исследовании операци-

онного материала после удаления папиллом из гортани в 15 % случаев выявляется малигнизация процесса.

Возможность малигнизации папиллом после гамма-облучения гортани, особенно у детей, отмечалась и прежде [4, 15, 18], что подтверждает необходимость дальнейших поисков оптимального лечения РП. Оценка роли противовирусных агентов при лечении рецидивного РП у детей и взрослых показала их недостаточную эффективность, что указывает на необходимость дополнительных разработок рекомендаций назначения специфической адьювантной терапии [14].

Имеются сообщения о внутриопуховом введении лечебных препаратов при респираторном папилломатозе. Показано, что внутриопуховые инъекции *cidofovir* в дозе 2,5 mg/ml для лечения тяжелого ларингеального папилломатоза являются мощным терапевтическим методом для этого заболевания. Лечение хорошо переносилось, и никаких побочных эффектов отмечено не было [26]. Интратуморальные инъекции *cidofovir* были выполнены у 11 детей после микроларингоскопии и лечения диоксидоуглеродным лазером [11]. Пациенты получали инъекции в течение 4 мес, в концентрации 5 mg/ml и возвращались через 1 мес после последней инъекции для наблюдения. У 6 пациентов констатировали полное излечение, у 4 получен локальный контроль. Пять пациентов с остаточным или рецидивным РРП последовательно получали 4 курса *cidofovir* в концентрации 10 mg/ml. Авторы отмечают, что инъекции *cidofovir* интратуморально, по-видимому, снижают тяжесть заболевания у детей с РРП. Пациентам с устойчивым заболеванием или рецидивами могут помочь повышенные концентрации *cidofovir* – до 10 mg/ml, но некоторые агрессивные папилломатозные заболевания остаются резистентными.

В последние годы появляются сообщения о фотодинамической терапии (ФДТ) респираторного папилломатоза. В параллельном рандомизированном исследовании анализировали эффективность ФДТ респираторного рецидивирующего папилломатоза у пациентов, требующих хирургического лечения, по крайней мере, 3 раза в год [24]. В этой группе были

существенно лучшие результаты по сравнению с контролем. У 5 из 15 пациентов отмечена стойкая ремиссия в течение 12–15 мес, но были рецидивы болезни через 3–5 лет. Вместе с тем поражения трахеи плохо поддавались лечению. Использование ФДТ уменьшает агрессивность течения респираторного папилломатоза, в частности папилломатозного поражения гортани. Однако развитие рецидивов при дальнейшем наблюдении показывает, что и данный метод лечения не лишен недостатков.

В нашей стране применялся метод двухэтапного комбинированного лечения больных хроническим рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи [10]. Первый этап заключался в эндоларингеальной эндоскопической операции с применением Nd:YAG-лазерной деструкции, аргоно-плазменной коагуляции и электрорезекции папилломы. На втором этапе больным проводили послеоперационную фотодинамическую терапию с противорецидивной целью. По данной методике проведено лечение 32 больных, в возрасте от 10 до 66 лет, с рецидивирующим папилломатозом дыхательных путей с длительностью предшествующего лечения от 5 до 58 лет. У 2/3 больных на момент лечения диагностировано распространение папилломатоза на гортань и трахею. У части пациентов морфологически выявлялось сочетание плоскоклеточной папилломы с дисплазией I–II степени (31 % больных), с дисплазией III степени (12,5 %), с очагами cancer in situ (9,4 %). Вирусы папилломы человека были обнаружены в 96 % случаев. После завершения курса лечения полная регрессия папилломы достигнута у 78 % больных, частичная регрессия – у 21,8 %. У 14 из 25 больных с полной регрессией срок безрецидивного наблюдения в среднем составил 32 мес (максимальный – 7 лет). В группе больных со стойкой клинической ремиссией констатирована эрадикация вируса. Рецидив папилломы выявлен у 11 в сроки наблюдения от 6 до 19 мес. Межрецидивный период увеличился в 2,5 раза. В группе больных с дисплазией I–III степени и cancer in situ полная регрессия очагов дисплазии и преинвазивного рака достигнута в 88 % случаев.

Методика лазериндуцированной интерстициальной термотерапии респираторного папил-

ломатоза заключается в локальном воздействии высокой температуры (43–60°C), вызывающей необратимое повреждение патологических структур при отсутствии грубых повреждений со стороны окружающих здоровых тканей. Преимуществами этого способа лечения авторы считают локальность и контролируемость воздействия, возможность деструкции глуболежащих патологических образований, надежный гемостаз, широкий диапазон биологических эффектов, хорошую переносимость пациентами, безболезненность и отсутствие серьезных осложнений при правильном техническом исполнении [7].

Большие надежды в последние годы возлагаются на вакцинацию. Известно, что в определенных клеточных системах гены вируса папилломы человека, кодирующие структурные белки вириона L1 и L2, способны осуществлять не только синтез соответствующих белков, но и формирование так называемых вирусоподобных частиц (VLP-virus like particles). Эти частицы, не содержащие в своем составе ДНК вируса, обладают очень выраженной иммуногенной активностью. В связи с этим создаются три вида вакцин, которые пока проходят испытания на животных. Первый вид вакцины создается на основе VLP L1-фрагмента вирусного генома. Предполагается без инфицирования организма человека вирусом стимулировать выработку специфических нейтрализующих антител. Второй вид вакцины создается на основе VLP из комплекса протеинов L1 и L2, которые являются медиатором ответа на неструктурные протеины вируса, такие как E7, и стимулируют цитотоксическое противоопухолевое действие лимфоцитов, а также увеличение титра нейтрализующих антител. Третий вид вакцины рассчитан на индукцию антител против некоторых пептидов, содержащихся на поверхности VLP. Этот тип вакцины универсален, так как имеет широкий терапевтический потенциал и может быть использован для лечения других видов инфекции, не связанной с ВПЧ [2].

В эксперименте на мышах установлено, что подобная иммунизация может быть эффективным методом защиты клеток хозяина от плоскоклеточного рака головы и шеи, связанного с E6/E7-экспрессией, посредством мощного

иммунного ответа. Такой ответ может улучшить результаты лечения при комбинации с традиционным лечением, типа хирургии, химиотерапии или радиотерапии, улучшая прогноз и качество жизни пациентов с HPV-16-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи [21].

Таким образом, обзор литературы свидетельствует о сложности проблемы и значительном интересе к различным аспектам лечения РП. Характерной чертой заболевания является частое рецидивирование, пусковыми механизмами которого нередко являются воспаление и различные раздражающие факторы. В результате возникает необходимость повторных лечебных мероприятий, неотъемлемой частью комплекса которых считается высокоточная и малоинвазивная эндоскопическая и лазерная хирургия. Перспективны также разработки вакцинопрофилактики, фотодинамической и таргетной терапии респираторного папилломатоза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В.Г., Панкратов В.А. Лучевое и комбинированное лечение папилломатоза гортани // Медицинская радиология. 1992. № 11–12. С. 5–8.
2. Антонив В.Ф., Мицконас А., Антонив Т.В., Матела И.И. Папилломатоз гортани. Роль вируса папилломы человека, перспективы диагностики и лечения // Вестник оториноларингологии. 2004. № 3. С. 23–26.
3. Антонив В.Ф., Лусинян Н.А., Васильев Т.Н. и др. Переходная папиллома гортани (Особенности клиники, диагностика, лечение) // Вестник оториноларингологии. 1997. № 5. С. 40–42.
4. Вознесенская И.А. Папилломы верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 1974. 240 с.
5. Енин И.П., Заец В.Н., Ягода Н.Л. и др. Непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты реабилитации детей с папилломатозом гортани // Вестник оториноларингологии. 2001. № 6. С. 33–37.
6. Зенгер В.Г., Аиуров З.М. Современное состояние проблемы лечения детей с респираторным папилломатозом // Вестник оториноларингологии. 2000. № 4. С. 17–21.
7. Карпищенко С.А., Гурьева И.А. Методика лазериндуцированной интерстициальной термотерапии в хирургическом лечении респираторного папилломатоза // Вестник оториноларингологии. 2008. № 4. С. 62–67.
8. Панкратов В.А. Лучевое и комбинированное лечение распространенных и малигнизированных форм папилломатоза гортани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 1994. 15 с.
9. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Шамбетов Б.О., Романко Ю.С. Значение лучевой терапии в лечении папилломатоза гортани // Опухоли головы и шеи. Диагностика и лечение. Томск, 1994. С. 106–108.
10. Соколов В.В., Гладышев А.А., Телегина Л.В. и др. Комбинированная эндоларингеальная видеоэндоскопическая хирургия и фотодинамическая терапия больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи // Вестник оториноларингологии. 2007. № 6. С. 4–9.
11. Akst L.M., Lee W., Discolo C. et al. Stepped-dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis in children // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003. Vol. 129 (8). P. 841–846.
12. Akyol A., Anadolu R., Anadolu Y. et al. Multifocal papillomavirus epithelial hyperplasia: successful treatment with CO<sub>2</sub> laser therapy combined with interferon alpha-2b // Int. J. Dermatol. 2003. Vol. 42 (9). P. 733–735.
13. Bondaryev A., Makris D., Breen D.P., Dutau H. Airway Stenting for Severe Endobronchial Papillomatosis // Respiration. 2009. Vol. 77 (4). P. 455–458.
14. Chadha N.K., James A.L. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 19 (4). CD005053.
15. Delank W., Khanavkar B., Nakhosteen J.A., Stoll W. A pilot study of autofluorescent endoscopy for the in vivo detection of laryngeal cancer // Laryngoscope. 2000. Vol. 110. P. 368–373.
16. Gordjani N., Herdeg S., Ross U.H. et al. Focal dermal hypoplasia (Goltz-Gorlin syndrome) associated with obstructive papillomatosis of the larynx and hypopharynx // Eur. J. Dermatol. 1999. Vol. 9 (8). P. 618–620.
17. Hammes S., Raulin C., Karsai S. et al. Treating papillomatous intradermal nevi: lasers – yes or no? A prospective study // Hautarzt. 2008. Vol. 59 (2). P. 101–107.
18. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 1995.
19. Kraft M., Simmen D., Kaufmann T., Holzmann D. Long-term results of endonasal sinus surgery in sinonasal papillomas // Laryngoscope. 2003. Vol. 113 (9). P. 1541–1547.
20. Lawson W., Kaufman M.R., Biller H.F. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases // Laryngoscope. 2003. Vol. 113 (9). P. 1548–1556.
21. Lee D.W., Anderson M.E., Wu S., Lee J.H. Development of an adenoviral vaccine against E6 and E7 oncoproteins to prevent growth of human papillomavirus-positive cancer // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008. Vol. 134 (12). P. 1316–1323.
22. Lee T.J., Huang S.F., Huang C.C. Tailored endoscopic surgery for the treatment of sinonasal inverted papilloma // Head Neck. 2004. Vol. 26 (2). P. 145–153.
23. 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.
24. Shikowitz M.J., Abramson A.L., Steinberg B.M. et al. Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) chlorin for respiratory papillomatosis // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005. Vol. 131 (2). P. 99–105.
25. Skoulas I.G., Kountakis S.E. Endotracheal tube obstruction: a rare complication in laser ablation of recurrent laryngeal papillomas // Ear Nose Throat. J. 2003. Vol. 82 (7). P. 504–512.
26. Snoeck R., Wellens W., Desloovere C. et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine] // J. Med. Virol. 1998. Vol. 54 (3). P. 219–225.
27. Wormald P.J., Ooi E., van Hasselt C.A., Nair S. Endoscopic removal of sinonasal inverted papilloma including endoscopic medial maxillectomy // Laryngoscope. 2003. Vol. 113 (5). P. 867–873.

Поступила 18.05.09