

## **Наш опыт лечения рецидивирующего респираторного папилломатоза**

*ГУ «Республиканская клиническая больница патологии слуха, голоса и речи»*

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП)-наиболее распространенная доброкачественная опухоль дыхательных путей, эстрогензависимая, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Термин «папиллома» был предложен MacKensie в 1871г.(2)

Заболевание распространено повсеместно. Восприимчивость человека к вирусам папилломы человека высокая. По данным здравоохранения США процент инфицированности лиц в течение жизни составляет до 60%, в том числе женщин-до 80%. У 30% новорожденных в аспирате из носоглотки обнаруживается ДНК вируса папилломы человека.

Описаны следующие пути передачи инфекции ВПЧ: половой путь, контактно-бытовой, внутриутробный, а также при прохождении новорожденного через инфицированные родовые пути.

В настоящее время известно, что ВПЧ относится к ДНК-содержащим вирусам семейства паповавирусов.(Costa L. et al.,1994). Он поражает исключительно эпителиальные клетки. Внедрение вируса происходит в базальном слое на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых, что сопровождается пролиферацией клеток. Сборка вирусов происходит только в дифференцированных, высокоспециализированных клетках шиповатого и зернистого слоев эпидермиса (1).

Обнаружено около 100 типов ПВ, отличающихся по эпидемиологической роли. Папилломатоз гортани вызывают 6-й и 11-й подтипы вирусов

Одной из особенностей ВПЧ является возможность латентной инфекции. Вирус может находиться внутриклеточно в неактивном состоянии годами, а иногда – пожизненно (Ambramson A. et al.,1987). По данным ВОЗ при отсутствии отягощающих факторов в течение 3-х лет плоскоклеточные внутриэпителиальные поражения низкой степени тяжести, содержащие ВПЧ, подвергаются регрессии в 50%-60% случаев.

Характерным цитологическим признаком папилломавирусного поражения является койлоцитарная атипия. Койлоциты – клетки неправильной формы с четкими границами, обычно крупнее нормальных клеток, с обильной цитоплазмой, крупным ядром, характерными вирусными частицами.

Лабораторная диагностика папилломавирусной инфекции, которую мы проводим нашим пациентам, основывается именно на выявлении характерных признаков койлоцитарной атипии. Кроме указанного цитологического, существуют такие высокоспецифичные молекулярно-биологические методы диагностики, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ДНК-гибридизация. (Нурмухамедов Р. и др.,2000).

Клиническая картина респираторного папилломатоза складывается из нарушения голоса и дыхания. Наиболее часто при поражении гортани в области комиссуры и передних отделов голосовых складок развивается охриплость голоса, вплоть до полной его потери. По мере сужения просвета гортани папилломами развивается стеноз гортани. Без своевременной помощи возможна смерть от асфиксии.

При непрямой ларингоскопии в гортани определяются типичные папилломы-мелкобугристые мягкотканые образования розового цвета. При невозможности осмотра гортани при непрямой ларингоскопии выполняются диагностическая фиброларинготрахеоскопия либо прямая микроларингоскопия.

За последние 10 лет в нашем отделении было пролечено 119 детей с диагнозом РРП, при чем наблюдается постоянный ежегодный рост числа госпитализированных с данной патологией. Более половины пациентов поступали неоднократно в течение года (от 1-го до 7 раз). Некоторым из них хирургическое вмешательство на гортани и трахее проводилось в несколько этапов за время одной госпитализации (табл. 1).

Таблица 1. Количество больных с РРП и число их госпитализаций в ОСФОД в течение года.

ГОД	Кол-во больных	Кол-во госпитализаций
1996	3	7
1997	5	10
1998	8	17
1999	8	15
2000	11	21
2001	8	15
2002	12	35
2003	13	35
2004	14	17
2005	18	29
2006	17	31
2007(10мес.)	22	30

Наш опыт лечения РРП у детей показал, что при лечении данного заболевания необходимо решать две основные проблемы: рубцовое стенозирование и рецидивирование патологического процесса. Эти два момента, как правило, взаимосвязаны: злокачественное течение, проявляющееся бурным ростом папиллом, частыми рецидивами, распространением патологического процесса на трахею и бронхи, требует многократных хирургических вмешательств, которые неизбежно осложняются рубцовым стенозированием. В ОСФОД за 25 лет мы наблюдали такую картину у 8 пациентов. Шесть из них были в возрасте от 2-х до 6-ти лет, двое – от 13-ти до 16-ти лет.

Профилактика рубцового стенозирования, в первую очередь, заключается в использовании щадящих, минимально-инвазивных методик и приемов оперирования. Этому требованию применяемое последние 10 лет в нашем отделении хирургическое лечение РРП, на наш взгляд, соответствует.

Мы осуществляем его под общим многокомпонентным интубационным наркозом с использованием миорелаксантов короткого действия и узкой интубационной трубки (меньше, чем положено по возрасту), обязательно под контролем операционного микроскопа, используя микроинструментарий, особенно бережно манипулируя в области комиссуры. Папилломы из трахеи, при наличии трахеостомы, удаляем под внутривенным наркозом и местной анестезией с помощью модифицированного бронхоскопа Фриделя, оптики Хопкинса. Все удаленные папилломы сдаем для гистологического исследования.

Последние 5 лет для хирургического лечения РРП гортани у детей используем также Nd-YAG лазер, в большинстве случаев-у больных-канюленосителей, редко – у детей старшего возраста с единичными папилломами.

В случаях развившегося рубцового стеноза (в ОСФОД в разное время лечилось 6 таких детей) выполняем ларингофиссуру с установкой стента (в двух случаях это был гортанотрахеальный протез конструкции проф. Быстренина В.А., в четырех случаях – Т-образная силиконовая трубка ) на длительный срок.

Хирургическое лечение, хотя и является на сегодняшний день основным методом лечения РРП, не предупреждает развитие рецидивов опухоли.

Во всех случаях после хирургического удаления папиллом мы применяем обработку операционного поля раствором проспирина или соком чистотела, назначаем курс ингаляций с проспирином, софрадексом, в последние годы-курс надсосудистого лазерного облучения крови.

Однако, в большинстве случаев, как показал наш опыт, необходимо назначение противорецидивного лечения. Мы считаем показанием для назначения такого лечения наступление рецидива заболевания ранее полугода после первого хирургического вмешательства.

В настоящее время специфических препаратов для лечения папилломатоза не существует. Но, учитывая ведущую роль вирусной инфекции в развитии РРП, с 1997года мы применяем в его лечении препараты интерферона (ИФН), поскольку интерфероны-это гетерогенная группа белковых молекул, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты-вирусную инфекцию, антигенное или митогенное воздействие (Рафальский В.В.,1997). Система интерферонов отвечает за распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Известно более 20 ИФН, составляющих три вида-альфа (лейкоцитарный), бета (фибробластный), гамма (иммунный Т-клеточный). Альфа-и бета-интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным и противоопухолевым действием. Гамма-интерферон усиливает это действие. Интерфероны не обладают прямым действием на вирус, но способны вызывать противовирусную реакцию клеток, индуцируя синтез ингибиторов и ферментов, препятствующих репродукции вирусов и контролирующих пролиферацию клеток (Ершов Ф.И.,1996; Рафальский В.В.,1997)

Мы применяем следующие препараты ИФН: интрон А, виферон курсами от 3-х месяцев до года. Курс ИФН-терапии рекомендуем больным с тяжелым течением: частыми рецидивами, распространением процесса на трахею.

Существует ряд факторов, которые сдерживают широкое назначение препаратов интерферона. Во-первых, это наличие выраженных побочных эффектов: пирогенная реакция после введения препарата, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, головная боль, сонливость, длительная дисфункция кишечника, изменения лабораторных показателей крови. Кроме того, все интерфероны при длительном применении и высоких дозах могут приводить к появлению АТ к ИФН и, как следствие, к снижению лечебного эффекта[6].

Второй фактор, сдерживающий назначение препаратов этой группы – их стоимость. Наиболее очищенные, с минимумом побочных реакций препараты стоят довольно дорого. Государственной же программы, по которой пациенты с ПП могли бы получать их бесплатно, нет.

В последнее время более физиологичным считается применение не препаратов интерферона, а интерферогенов, поскольку они восстанавливают способность собственных лейкоцитов периферической крови к выработке интерферона. Из нтерферогенов мы назначали амиксин и циклоферон по стандартным схемам.

Кроме интерфероногенов в применяемую нами противорецидивную схему лечения включаем фитоиммуномодуляторы (эхинацея, элеутерококк), антиоксидантную терапию (витамины А, С, Е, микроэлементы: цинк, селен). Эти – препараты назначаем курсами, постоянно.

Больным с тяжелым течением респираторного папилломатоза мы проводим однократное исследование иммунного статуса во время стационарного лечения. К сожалению, это не решает проблему назначения оптимальной противорецидивной, в том числе интерферон-терапии. В каждом конкретном случае подбор дозы и определение длительности приема интерферона должны быть индивидуальными, для чего необходимо учитывать интерфероновый статус больного до начала лечения и в процессе его (4), выявленные любые изменения иммунного статуса у больного РРП требуют комментариев иммунолога, назначения иммунокоррекции. То есть, требуется наблюдение иммунолога в процессе всего курса лечения больного РРП.

Несмотря на имеющиеся проблемы, наши наблюдения позволяют сделать выводы об эффективности проводимого нами комплексного противорецидивного лечения и необходимости проведения дальнейшей работы в этом направлении.

Кроме хирургического и медикаментозного лечения больным РРП в ОСФОД проводятся следующие реабилитационные мероприятия:

занятия с фонопедом по восстановлению голосовой функции, рациональная психотерапия (при необходимости).

Таким образом, наш опыт лечения РРП у детей позволяет сделать следующие выводы:

1. Папилломатоз гортани по-прежнему является одной из наиболее сложных проблем детской оториноларингологии;
2. Основным методом лечения РРП остается хирургический;
3. Хирургическое лечение РРП должно быть максимально щадящим-выполняться под контролем микроскопа, микроинструментами, с использованием хирургического лазера;
4. Лечение РРП должно быть комплексным, поскольку изолированное хирургическое лечение не предупреждает развития рецидива опухоли;
5. В качестве противорецидивного лечения могут использоваться: противовирусные препараты, интерферонотерапия под контролем интерферонового статуса пациента, антиоксиданты, ФТЛ-терапия.
6. В решении проблемы РРП требуется участие специалистов смежных областей: иммунологов, эндокринологов, онкологов, психотерапевтов и др.

#### **Литература**

1. Вознесенская, И. А. Папилломы дыхательных путей / И. А. Вознесенская. М., Медицина, 1974.
2. Детская оториноларингология / под редакцией М. Р. Богомилского, В. Р. Чистякова, М., Медицина, 1974.
3. Тарашенко, Т. И., Маркова, Т. П., Чувиров, Д. Г., Исследование иммунологических показателей у детей с папилломатозом гортани и возможные пути иммунокоррекции. Вестник оториноларингологии. 1996. № 4, С. 15 – 18.
4. Новиков, Д. К. Иммунокорректирующая терапия. Иммунопатология, иммунология, аллергология. № 4, 2002.

5. Герайн, В., Чирешкин, Д. Г. «Молекулярно-биологические аспекты ювенильного респираторного папилломатоза и его комбинированное лечение». Вестн. Оториноларингологии. № 4, 1996.

6. Иванченко, Г. Ф., Прозоровская, К. Н., Григорян, С. С., Тарасенкова, Н. Н. Исследование интерферонового статуса и применение препаратов интерферона и его индукторов у больных с папилломатозом гортани. Вопросы практической фониатрии. Матер. Междунар. Симпозиума. М., 1997. С. 83 – 87

Репозиторий БГМУ