

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ

Эндоларингеальная микрохирургия применяется в любом возрасте, при любой степени обструкции голосовой щели, что позволяет отказаться от проведения трахеотомии. Под контролем операционного микроскопа с помощью инструментов можно тщательно удалить патологически измененные ткани гортани и папилломы из любого отдела гортани.

Ключевые слова: Эндоларингеальная микрохирургия, респираторный папилломатоз, вирус папилломы человека, папилломатоз гортани, хронический гиперпластический ларингит.

Респираторным папилломатоз (РП) - одно из наиболее распространенных опухолевых заболеваний верхних отделов дыхательных путей, встречающихся как у детей, так и у взрослых, морфологическим субстратом которого являются папилломы.

Папилломатоз поражает все органы, где имеется покровный или переходный эпителий: кожу, слизистую оболочку дыхательных путей, полость рта, глотки и других органов. По данным Ю.Л.Солдатского и соавт. Более чем у 75% больных симптомы заболевания возникают до 5 лет, а пик приходится на детей 1 и 2 года жизни. У взрослых пик заболеваемости - 20-30 лет. (1)

Актуальность проблемы папилломатоза гортани, вне зависимости от уровня поражения, обусловлена частым рецидивированием, бурным ростом и склонностью к малигнизации. По данным различных авторов, частота ПГ колеблется от 20 до 45% всех доброкачественных опухолей этой локализации. Так, распространенность ПГ в США составляет 4,3 на 100 тыс. детей (2400 новых случаев в год) и 1,8 на 100 тыс. взрослых, в Германии – 3,62 на 100 тыс. детей и 3,94 на 100 тыс. взрослых. (6,7) Считается, что заболевание вызывается ВПЧ 6 или 11 типа.

В 1981 г. – ВПЧ-11 выделен из ювенильных папиллом гортани человека, которые сейчас признаны основным этиологическим фактором происхождения папиллом. (2)

В настоящее время клонировано более 80 типов ВПЧ, но считается, что найдены не все типы, и предполагается, что их может быть около 100. Типы ВПЧ отличаются своим тропизмом к тканям, клинической значимостью и онкогенным потенциалом. В литературе нет единого мнения, какой тип вируса – 6 или 11 – чаще встречается при ювенильном или взрослом ПГ.

Пути инфицирования ВПЧ – инфекцией детей окончательно не изучены. В детском возрасте возможны 3 способа передачи вируса: от матери к ребенку (трансплацентарно, во время кесарева сечения, во время кормления), воздушно-капельным или контактным путем. Генитальная ВПЧ- инфекция является одной из наиболее распространенных-одним или несколькими вирусами инфицировано не менее 50% взрослых людей и протекает субклинически или асимптомно, являясь при этом высоко контагиозной. ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия и отличается высоким тропизмом именно к этому слою клеток.

По данным литературы, развитию заболевания, а затем и малигнизации способствуют такие факторы, как:

- сопутствующие местные вирусные и бактериальные инфекции;
- хронический воспалительный процесс и факторы, способствующие его поддержанию (проф. вредности, хроническая лор-патология, курение);
- воздействие ультрафиолетовых и ионизирующих излучений, химических канцерогенов;
- нарушение гормонального статуса и иммунодефицитные состояния;
- большая голосовая нагрузка;
- отягощенный акушерский анамнез;
- ранний перевод на искусственное вскармливание;
- вирусно-бактериальная инфекция (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирус иммунодефицита человека);
- травма;
- повышенная инсоляция

Для активации вируса и перехода заболевания в явную форму необходима плоскоклеточная метаплазия дыхательного эпителия. Реактивироваться ВПЧ может иммунодепрессивным состоянием больного, инфекцией, травмой (например, трахеостомией). Другие причины: хроническое раздражение слизистой оболочки различными вредными агентами, снижающими защитные реакции слизистой оболочки, аллергические реакции, инфекционные заболевания, дисбаланс нейрогуморальной, эндокринной системы организма, приводящий к местным нарушениям трофики слизистой оболочки, нарушение обмена кальция, магния, цинка и др.

Макроскопически папилломы представляют собой бородавчатые образования различного цвета – от темно-красного до белого.

В зависимости от строения стромы выделяют твердые (ороговевающие, эпидермоидные) и мягкие (неороговевающие) папилломы. Мягкие папилломы в основном характерны для детей, но встречаются и у взрослых. Твердые папилломы характерны для взрослых. Гистологически выделяют базально-клеточные, переходно-клеточные, плоскоклеточные. Отмечается наличие или отсутствие кератоза, дисплазии (3)

За рубежом в последнее десятилетие было предложено разделение ПГ не на ювенильный и ПГ взрослых, а на «агрессивный» и «неагрессивный». ПГ определяется как агрессивный у пациентов, которым проведено 10 и более операций по удалению папиллом или более 3-х операций за год, или при распространении процесса на подголосовой отдел гортани (4)

Ювенильный ПГ может самопроизвольно исчезать практически в любом возрасте. Такая спонтанная ремиссия наблюдается в 19,3% случаев.

В основе диагностики лежат нарушения 2-х основных функций гортани: фонаторной и дыхательной. Начальные симптомы – появление охриплости легкой степени, которая постепенно нарастает, вскоре к расстройствам голоса присоединяются нарушения дыхания. Чем меньше возраст ребенка, тем быстрее проявляются дыхательные расстройства. (3)

Тенденция к распространению от первичного очага на другие отделы гортани отмечается у 78% больных, у остальных 22% локализация опухолевого роста не меняется.

Изолированное поражение трахеи и бронхов встречается чрезвычайно редко. Во многих случаях папилломатоз трахеи протекает бессимптомно. Особая роль отводится трахеостомии, способствующей распространению процесса у 56–76% больных (4)

При изолированной форме единичные папилломы располагаются на широком или узком основании в любой анатомической области гортани, клинически заболевание протекает без нарушения функции гортани. При данной форме рекомендуется выжидательная тактика в отношении хирургического лечения, поскольку любая операция является стимулятором пролиферативного процесса. *Предраковые заболевания гортани,*

папилломатоз гортани, контактная гранулема и язва гортани, хронический гиперпластический ларингит

Выделяют 3 основных направления лечебной практики и их различные сочетания: совершенствование хирургических методов, поиск новых медикаментозных препаратов (противовирусных, иммуотропных и др.) и разработка методик вакцинации. Основным методом лечения ПГ до настоящего времени остается хирургический.

Первым методом лечения ПГ была трахеотомия, которая применялась как с целью устранения стеноза гортани, так и с лечебной целью. Однако трахеотомия не предотвращает рост папиллом, способствует их разрастанию вокруг трахеостомы и распространению на нижележащие отделы дыхательных путей. К трахеотомии в настоящее время прибегают только в угрожающих жизни состояниях.

Вторым хирургическим методом длительное время была ларингофиссура. Для предотвращения рецидива папиллом применялись прижигания новообразований гальванокаутером или электрокоагулятором. Однако дальнейшие наблюдения показали, что формирование ларингофиссуры с последующей электрокоагуляцией не предотвращает развития рецидивов заболевания и способствует образованию рубцов, приводя к стенозированию гортанно-трахеального отдела, а у детей часто и к распространению процесса на трахею.

В настоящее время основным методом хирургического лечения РП является эндоларингеальная микрохирургия с использованием микроинструментов, криовоздействия, ультразвуковой и лазерной хирургии.

Эндоларингеальная микрохирургия может быть применена в любом возрасте, при любой степени обструкции голосовой щели, что позволяет отказаться от проведения трахеотомии. Кроме того, под контролем операционного микроскопа с помощью инструментов можно тщательно удалить все видимые папилломы из любого отдела гортани. Однако при использовании данного метода возможны осложнения: удаление папиллом может сопровождаться повреждением окружающих здоровых тканей, образованием в дальнейшем рубцовых спаек, существует риск развития кровотечения, иногда интенсивного, не поддающегося остановке традиционными методами (8)

Криохирургия (метод локального замораживания) при хирургическом лечении папиллом гортани внедрен в практику в ряде лечебных учреждений, однако использование этого метода вызывает образование грубых рубцов, нарушая анатомию гортани. Применение криохирургии не предотвращает развитие рецидивов папилломатоза. (9)

Такие положительные качества низкочастотного ультразвука, как достаточное разрушение, локализованность воздействия, возможность строго дозировать глубину дезинтеграции, минимальные реактивные изменения со стороны окружающих тканей, относительная простота метода и практически полная безопасность для больного делают этот метод лечения эффективным, но не предотвращает развития рецидива заболевания.

В последнее время в зарубежной литературе появились данные об удалении папиллом гортани с помощью микродебридера. Этот прибор позволяет быстро удалять папилломатозные разрастания больших размеров, что существенно сокращает продолжительность операции. Воздействие на окружающие ткани при данном способе удаления папиллом незначительное

Применение только хирургических методов не предотвращает развитие рецидивов заболевания, поэтому были предложены методы комбинированного – хирургического и консервативного лечения РП.

1. К медикаментозным способам лечения ПГ относится применение различных лекарственных препаратов, в т. ч. антибиотиков, эффект которых объясняется во многом воздействием на бактериальную флору, сопровождающую и усугубляющую течение заболевания.

2. Опухолевая природа заболевания предопределила использование антиметаболитов и цитостатиков растительного и синтетического происхождения. Некоторые из них (например, проспидия хлорид) используются до настоящего времени – как правило, местно - проспидин.(30% мазь местно в на область папиллом в течение 10-12 дней).

3. Общепринятым методом противорецидивного лечения ПГ является интерферонотерапия.

4. К противовирусным препаратам, применяемым в клинической практике при лечении ПГ, относятся ацикловир, рибавирин и цидофовир.

5. В последнее десятилетие определенный интерес в противорецидивной терапии ПГ вызывает индол-3-карбинол (I3C), 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. I3C ингибирует гидроксирование эстрадиола в 16-гидроксистерон. Неконтролируемые исследования показали, что рост папиллом замедляется более чем у половины пациентов. Клинические исследования I3C для лечения рецидивного ПГ показали, что I3C снижает папилломатозный рост в клеточных культурах и является эффективным при применении на животных моделях.

6. В последние годы появились сообщения о фотодинамической терапии (ФДТ) ПГ. 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.

Большие надежды в последние годы возлагаются на вакцинацию. Известно, что в определенных клеточных системах гены ВПЧ, 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) (10)

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 создана инъекционная форма лекарственного препарата аллокин-α – Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон, обладающий выраженной антивирусной и противоопухолевой активностью (11) Действие препарата направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (NK), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса.

Препарат сочетается с основными лекарственными средствами: противовирусными, антибиотиками, интерферонами и их индукторами, антиоксидантами и другими препаратами, хорошо переносится больными.

Таким образом, факторы, влияющие на эффективность лечения папилломатоза гортани – это- тщательное щадящее удаление папиллом;сокращение числа хирургических вмешательств,адекватная противовоспалительная терапия, динамическое наблюдение, противорецидивная терапия, лечение сопутствующей патологии дыхательных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Антонив В.Ф., Мицконас А., Антонив Т.В., Матела И.И. Папилломатоз гортани. Роль вируса папилломы человека, пер- спективы диагностики и лечения // Вестник оториноларингологии. - 2004. - № 3. - С. 23–26.
- 2 Иванченко Г.Ф. Профилактика и лечение папилломатоза, гортани / Г.Ф. Иванченко, Ф.С. Каримова // Заболевания верхних дыхательных путей. - М.: 2001. - С. 111-113.
- 3 Исходы ювенильного респираторного папилломатоза / Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриева, Н.В. Щепин Н.В. и др. // Рос. оторинолар. - 2004. - Т. 11. - № 4. - С. 70-73.
- 4 Каримова Ф.С. Лечение папилломатоза гортани индукторами интерферона / Ф.С. Каримова, Г.Ф. Иванченко, С.С. Григорян // Вестн. оторинолар. - 2000. - № 5. - С. 54-57.
- 5 Каримова Ф.С. Лечение папилломатоза гортани индукторами интерферона / Ф.С. Каримова, Г.Ф. Иванченко, С.С. Григорян // Материалы по эффективности применения циклоферона в клинике ЛОР-болезней. - СПб.: «Тактик-Студио», 2006. - С. 49-52.
- 6 Akyol A., Anadolu R., Anadolu Y. et al. Multifocal papillomavirus epithelial hyperplasia: successful treatment with CO2 laser therapy combined with interferon alpha-2b // Int. J. Dermatol. - 2008. - Vol. 42 (9). - P. 733–735.

- 7 13. Bondaryev A., Makris D., Breen D.P., Dutau H. Airway Stenting for Severe Endobronchial Papillomatosis // *Respiration*. - 2009. - Vol. 77 (4). - P. 455–458.
- 8 Chadha N.K., James A.L. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2005. - Vol. 19 (4). - CD005053.
- 9 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.
- 10 Эффективность местного применения Алломедина в терапии респираторного папилломатоза / О.В. Галкина, М.А. Рябова, О.Е. Верещагина и др. // *Russian Journal of Immunology*. - 2006. - Vol. 9, suppl. 3. - P. 140-140.
- 11 Expression of the alpha-6 integrin confers papillomavirus binding upon receptor-negative B-cells / N.A. McMillan, E. Payne, I.H. Frazer et al. // *Virology*. -2009. - № 261. - P. 271-279.

Е.А. КИРАСИРОВА, Д.Е. ЖАЙСАКОВА, Г.К. ДЖАРКИНБЕКОВА, М.Б. КАЛТАЕВА

КӨМЕЙІНІҢ РЕСПИРАТОРЛЫ ПАПИЛЛОМАТОЗЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУДІҢ КЕШЕНДІ АМАЛЫ

Түйін: Эндоларингеальды микрохирургия кез келген жаста, дауыс саңылауы аралығы обструкциясының кез келген дәрежесінде қолданылады, бұл трахеотомияны жасаудан бас тартуға мүмкіндік береді. Аспаптардың көмегімен операциялық микроскоптың астында көмейдің патологиялық өзгерген ұлпалары мен көмейдің кез келген бөлігінен папилломаны мұқият алуға болады.

Түйінді сөздер: Эндоларингеальді микрохирургия, респираторлы папилломатоз, адамның папилома вирусы, көмей папилломатозы, созылмалы гиперпластикалық ларингит.

E.A. KIRASIROVA, D.E. ZHAISAKOVA, G.K. ZHARKINBEKOVA, M.B. KALTAEVA

COMPREHENSIVE APPROACH FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS OF GORGE

Resume: Endolaryngeal microsurgery is applied at any age; at any degree of glottal aperture blocking that allows refusing tracheotomy operations. Under control of an operational microscope by means of tools it is possible to carefully remove pathologically changed tissues of gorge and papilloma from any part of gorge.

Keywords: endolaryngeal microsurgery, respiratory papillomatosis, HPV virus, laryngeal papillomatosis, chronic hyperplastic laryngitis.