

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ

**Свистушкин В.М., Егоров В.И., Мустафаев Д.М.,
Рагимов А.А., Волкова К.Б., Кузнецов О.Е.**

Клиника и кафедра болезней уха, горла и носа (директор – проф. В.М. Свистушкин)
Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Клиника оториноларингологии (руководитель – проф. В.И. Егоров)
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области
Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского
Кафедра клинической трансфузиологии Институт профессионального образования (руководитель- Рагимов А.А.)
Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Москва, Россия

Резюме. Папилломатоз гортани на сегодняшний день остается одной из неразрешенных проблем современной медицины. Хотя заболевание известно с давних времен, до сих пор нет четкого алгоритма лечения таких пациентов. В литературе описано более 50 способов лечения, но радиального пока нет. В данной статье представлены первые результаты исследования, проведенного на базе ЛОР отделений двух клиник-Первого МГМУ им И.М.Сеченова и Московского областного научно-исследовательского института имени М.Ф.Владимирского

Ключевые слова: Папилломатоз гортани, вирус папилломы человека, комбинированное лечение

OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

**Svistushkin V.M., Egorov V.I., Mustafaev D.M.,
Ragimov A.A., Volkova K.B., Kuznetsov O.E.**

Clinic and Department of diseases of the ear, nose and throat (Director - prof. VM Svistushkin)
State Educational Institution of Higher Professional Education I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
Clinic of Otolaryngology (Head - prof. V. Egorov)
State health care budget of the Moscow regional research clinical institute named after M.F. Vladimirovsky
Department of Clinical Transfusion (Head-prof. A. Ragimov) at I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
Moscow, Russia

Resume. Today laryngeal papillomatosis remains one of the unsolved problems of modern medicine. Although the disease has been known since ancient times, there is still no clear algorithm of treatment of such patients. There are numerous ways described in literature to treat more than 50, but there is no radial. This article presents the first results of a study conducted on the basis of the ENT departments of two hospitals, First MG MU named after IM Sechenov and Moscow Regional Research Institute named after M.F.Vladimirovsky.

Key words: Laryngeal papillomatosis, human papilloma virus, combined treatment

Введение.

Папилломатоз гортани (ПГ) – доброкачественное заболевание, вызываемое вирусом папилломы человека (ВПЧ), при котором происходит образование бородавчатых разрастаний слизистой оболочки гортани – папиллом [1,16].

Имеющиеся к настоящему моменту данные о распространенности и заболеваемости респираторным папилломатозом свидетельствуют о его относительной редкости [13, 16,21, 26, 32]. По данным Descay (1995 г), частота встречаемости в популяции- 2 на 100 000 среди взрослых и 4 на 100 000 среди детей.

На сегодняшний день достоверно доказана вирусная природа заболевания. ПГ вызывается следующими типами ВПЧ – 6,11,16,18. Принято считать, что типы 6 и 11 ответственны за более чем 90% случаев папилломатоза гортани в общей популяции, причем инфицированность ВПЧ-11 ассоциирована с достоверно более высоким риском обструкции верхних дыхательных путей, требующей трахеостомии для лечения [11, 16, 36, 48].

До сих пор остается нерешенным вопрос о

пути заражения ВПЧ. Предполагаются вертикальный, половой и контактный пути передачи. Вертикальный путь ответственен по крайней мере за 20% всех случаев заболевания [17]. Один лишь факт наличия у беременной женщины манифестной ВПЧ-инфекции не гарантирует возникновение у ребенка респираторного папилломатоза [5, 9, 16, 45]. Доказано влияние триады факторов: роды через естественные родовые пути, первые роды, возраст матери меньше 20 лет [39].

Характер течения заболевания весьма вариабелен: от единичного случая, спонтанной долгосрочной ремиссии до часто рецидивирующего течения [6, 21]. Предсказать характер заболевания у конкретного пациента практически невозможно.

Прогрессирующий характер заболевания с возможностью развития угрожающих жизни и снижающих её качество осложнений обуславливает актуальность проблемы папилломатоза дыхательных путей. К настоящему моменту известно не менее 50 различных методов лечения, ни один из которых не гарантирует стойкого излечения. В последних обзорах литературы на данную тему выделяют три основных

направления поиска новых методов лечения: 1) разработка новых и усовершенствование уже существующих методик хирургического лечения; 2) поиск эффективных средств адьювантной терапии; 3) предотвращение заболевания путем вакцинации от ВПЧ [3,16].

Материалы и методы.

Данное исследование проведено на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва). В исследование включено 50 больных (31 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет с ПГ. Средний возраст составил 37,2 года.

Все пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы. В основную группу вошли 25 пациентов. Они получали терапию препаратом Аллокин-альфа по схеме согласно протоколу в комплексе с эндоларингеальной микрохирургией с применением холодной плазмы (метод коблации). Каждый пациент получил всего 6 инъекций препарата через 2 суток подкожно в дозе 1 мг: 3 инъекции до операции, 3-я инъекция в день операции, 3 инъекции в послеоперационном периоде.

В контрольной группе (25 человек) пациенты оперированы методом эндоларингеальной микрохирургии с применением холодной плазмы. Медикаментозная терапия не назначалась.

Метод коблации впервые применен в 1995 г. [3]. Радиочастотная холодная абляция (коблация) подразумевает пропускание переменного электрического тока радиочастоты через солевой раствор электролита в небольшом его объеме. Это приводит к образованию плазменного поля ионов натрия, которое способно разрушать межклеточные соединения, что ведет к vaporизации ткани при сравнительно невысокой температуре – 60–65°C [3, 13]. Кроме того, исключается образование аэрозоля вирусных частиц за счет низкой температуры [13]. Опыт его применения при лечении рецидивирующего папилломатоза гортани включает несколько описаний серий случаев, в которых отмечено достоверно более длительные межрецидивные периоды (по сравнению с лечением CO₂-лазером), отсутствие рубцевания, лучшая сохранность голоса в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [10, 34, 35, 41, 46].

С помощью данного метода в зависимости от ситуации врач может коагулировать, рассекать или разрушать массив патологически измененных тканей, не оказывая при этом негативного влияния на близрасположенные анатомические структуры. Глубина проникающего воздействия составляет лишь сотые доли миллиметров, а это значит, что подлежащие слои не затрагиваются. Совсем небольшая толщина плазменного слоя позволяет скрупулёзно дозировать воздействие и тщательнейшим образом рассчитывать объём удаляемой и рассекаемой ткани. Вот почему коблация сейчас претендует на роль совершенного, универсального хирургического инструмента. Кроме того, гибкость рабочего электрода и осуществление визуального контроля через операционный микроскоп над производимыми манипуляциями в значительной мере повышают их точность и эффективность.

Составляющим препарата Аллокин-альфа,

применяемого в нашем исследовании качестве противорецидивной терапии, является аллоферон, представляющий собой цитокиноподобный олигопептид (Гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин). По характеру фармакологического действия наиболее сходен с интерфероном альфа. Аллоферон является эффективным индуктором синтеза эндогенных интерферонов и активатором распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (NK), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Применение аллокина-альфа улучшает распознавание пораженных клеток и позволяет подавить очаги репликации вируса. В отличие от известных индукторов ИФН, аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИФН-α лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген.

Всем пациентам при поступлении проводилась видеоларингоскопия и забор слюны для выявления и дифференциации ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) 6 и 11 генотипов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Также во время операции удаленный материал отправляется на гистологическое, цитологическое исследование и на ПЦР-диагностику ВПЧ. Контрольные сроки наблюдения составляют 3 мес, 6 мес и 1 год после лечения. На всех контрольных визитах бралась слюна для динамического исследования активности ВПЧ и проводилась видеоларингоскопия. Если пациент нуждается в повторной операции, то во время хирургического вмешательства также удаленную ткань отправляют на гистологическое, цитологическое исследование и ПЦР диагностику.

Видеоларингоскопия - выполняется с помощью жесткого ларингоскопа с записывающим устройством, которое регистрирует изображение гортани и верхних отделов трахеи.

Гистологическое исследование в плановом порядке - замораживание полученных в результате биопсии тканей, после чего выполняются срезы специальным ножом (микротом). Затем срезы помещаются на стекло и подготавливаются для окраски (для различных окрасок методики подготовки могут различаться). Далее срезы окрашиваются с помощью различных красителей, что делает клетки, их элементы, а также элементы межклеточного вещества тканей заметными под микроскопом.

Цитологическое исследование - это оценка характеристик морфологической структуры клеточных элементов в цитологическом препарате (мазке). Оно основано на изучении с помощью микроскопа особенностей строения клеток, клеточного состава органов, тканей, жидкостей организма человека в норме и при патологических процессах. Отличие цитологического исследования от гистологического заключается в том, что изучаются не срезы тканей, а клетки; заключение основывается на особенностях изменения ядра, цитоплазмы, ядерно-цитоплазменного соотношения, образования структур и комплексов клеток.

Выявление ДНК ВПЧ из собранного материала проводили методом ПЦР в реальном времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией с использованием тест-системы «АмплиСенс ВПЧ 6/11-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Метод основан на одновременной амплификации участков ДНК ВПЧ и участка ДНК β-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. ПЦР-анализ на наличие ДНК ВПЧ 6 и 11 генотипов проводится в одной пробирке. ДНК-мишень, выбранная в качестве внутреннего контроля, является участком генома человека и должна всегда присутствовать в образце в достаточном количестве не только для контроля этапов ПЦР-анализа, но и оценки адекватности взятия материала и его хранения.

Метод включает в себя три этапа: экстракцию ДНК из образцов клинического материала, амплификацию участка ДНК данного патогена и непосредственно детекцию. Для экстракции ДНК использовали комплекты реагентов, рекомендованные ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, в соответствии с инструкцией производителя. Детекцию проводили с помощью амплификаторов CFX-96 (Bio-Rad, США) и Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия). Полученные данные в виде кривых накопления флуоресцентного сигнала по трём каналам анализируются с помощью программного обеспечения прибора: по каналу FAM регистрируется сигнал о накоплении продукта амплификации ДНК ВПЧ 6 генотипа, по каналу HEX регистрируется сигнал о накоплении продукта амплификации ДНК ВПЧ 11 генотипа, по каналу ROX регистрируется сигнал о накоплении продукта амплификации ДНК внутреннего контрольного образца (участок β-глобинового гена человека) ВПЧ.

В основе интерпретации результатов лежит «пороговый» принцип: наличие (или отсутствие) пересечения кривой флуоресценции S-образной формы с установленной на соответствующем уровне пороговой линией, что определяет наличие (или отсутствие) для данной пробы ДНК значения порогового цикла Ct. Учет результатов тестирования исследуемых образцов проводят в соответствии с граничными значениями Ct, указанными во вкладыше к набору реагентов. Пробы, в которых появились значения Ct, не превышающие граничное значение порогового цикла, указанное во вкладыше, считаются положительными. Результат ПЦР-исследования считается достоверным, если получены правильные результаты для положительного и отрицательного контролей амплификации, отрицательного контроля экстракции ДНК.

Период наблюдения за больными состоял из времени пребывания больных в стационаре (примерно 1 неделя) и последующего амбулаторного наблюдения после выписки из стационара в контрольные сроки.

Полученные результаты.

По первым полученным результатам (срок наблюдения 9 месяцев) выявлено, что у пациентов первой (основной) группы увеличился межрецидивный период и уменьшилась частота рецидивов.

У пациентов 1 группы увеличился период

ремиссии в среднем до 9 ± 1 месяцев, у 5 пациентов (20%) наблюдались рецидивы. Никаких побочных эффектов, связанных с применением противовирусного препарата, не отмечено.

Среди пациентов 2-ой группы период ремиссии составлял 4 ± 1 месяцев. У 15 пациентов (60%) данной группы за наблюдаемый период выявлены рецидивы

По данным результатов исследования слюны и материала методом ПЦР уменьшилась активность вируса ВПЧ 6 и 11 типа у 20 пациентов (80%), получавших комбинированное лечение.

Заключение.

Таким образом, полученные предварительные данные свидетельствуют о целесообразности комбинированного лечения больных ПГ, требуют продолжения исследования, дальнейшего наблюдения и накопления фактического материала.

Литература:

1. Аиуров З.М., Зенгер В.Г. Респираторный папиломатоз у детей. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 208 с
2. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Папиломатоз гортани: современное состояние проблемы // Вестник оториноларингологии. – 2013. – №2. – С. 79-85.
3. Солдатский Ю.Л. Папиломатоз нижних дыхательных путей у детей. // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 5. – С. 20-25.
4. Avelino M.A. [et al.] Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis // Braz J Otorhinolaryngol. – 2013. – Vol. 79, N 5. – P. 636-642.
5. Bishai D. The Cost of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2000. – Vol. 126, N 8. – P. 935-939.
6. Carney A.S. [et al.] Radiofrequency coblation for treatment of advanced laryngotracheal recurrent respiratory papillomatosis // Journal of Laryngology and Otology. – 2010. – Vol. 124, N 5. – P. 510-514.
7. Carvalho C.M. [et al.] Prognostic factor of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients // Acta Otolaryngol. – 2009. – Vol. 129, N 4. – P. 462-470.
8. Derkay C.S. Recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111, N 1. – P. 57-69.
9. Derkay C.S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review // Laryngoscope. – 2008. – Vol. 118, N 7 – P. 1236-1247.
10. Donne A.J. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 74, N 1. – P. 7-14.
11. Hermann J.S. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children // Rev Assoc Med Bras. – 2012. – Vol. 58, N 2. – P. 204-208.
12. Lindeberg H., Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984 // Clin Otolaryngol Allied Sci. – 1990. – N. 15. – P. 125–131.
13. Psaltis A., Carney A.S. The use of radiofrequency ablation in the treatment of tracheal papillomatosis: A case report // Australian Journal of Otolaryngology. – 2003. – Vol. 6, N 2. – P. 86–88.
14. Rachmanidou A., Modayil P.C. Coblation resection of paediatric laryngeal papilloma // Journal of Laryngology

and Otolaryngology. – 2011. – Vol. 125, N 8. – P. 873–876.

15. Rimell F.L. / Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors // *Laryngoscope*. – 1997. – Vol. 107, N 7. – P. 915-918.

16. Shah K.V. / Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis // *Pediatr Infect Dis J*. – 1998. – Vol. 17, N 5. – P. 372-376.

17. She C.P. / Coblation treatment for laryngeal papilloma in adult // *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. – 2011. – Vol. 46, N 4. – P. 336–338.

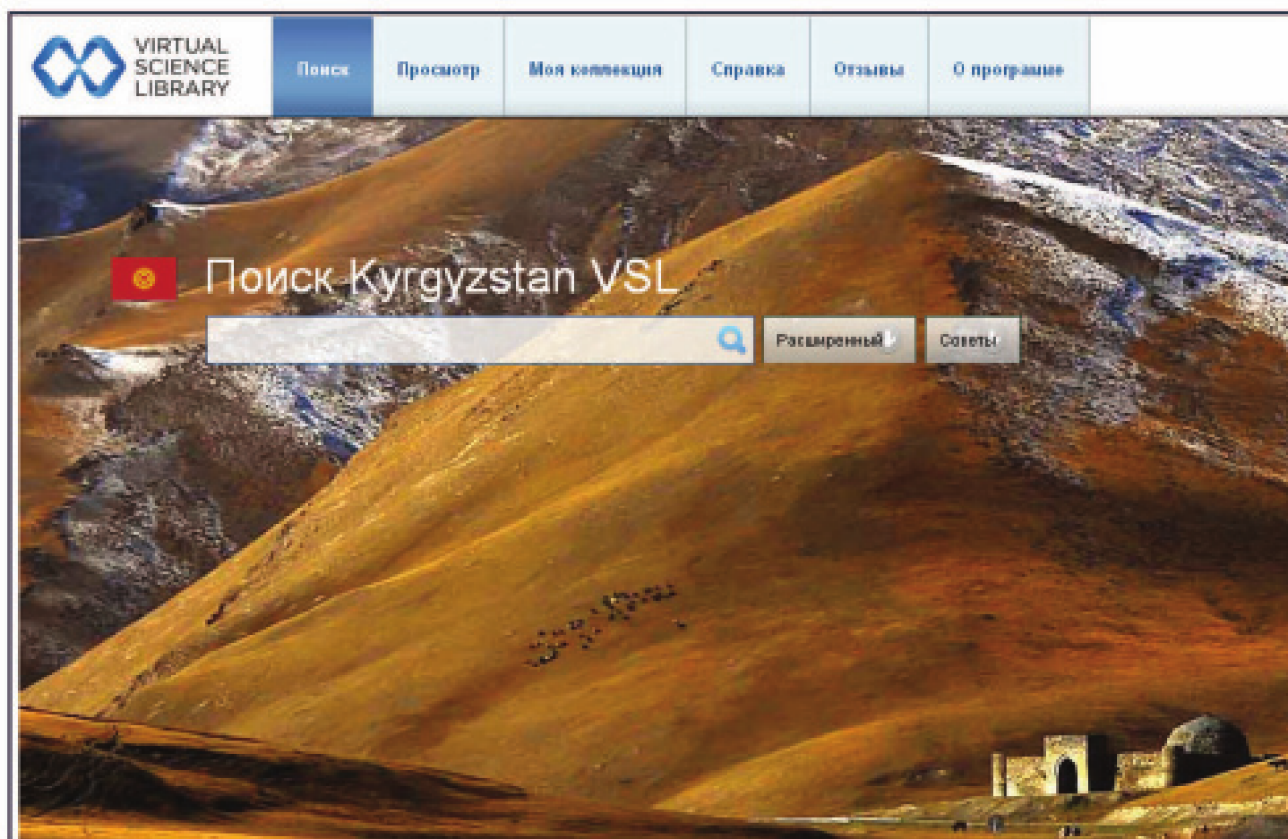
18. Silverberg M.G. / Condyloma in pregnancy is

strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis // *Obstet Gynecol*. – 2003. – Vol. 101, N 4. – P. 645-652.

19. Timms M.S. / Radiofrequency ablation (coblation): A promising new technique for laryngeal papillomata // *Journal of Laryngology and Otolaryngology*. – 2007. – Vol. 121, N 1. – P. 28–30.

20. Wiatrak B.J. / Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papillomaviral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric

WWW.KYRGYZSTANVSL.ORG



Виртуальная научная библиотека Кыргызстана (ВНБ) недавно запустила новую функцию удаленного доступа, которая будет расширять доступ к ВНБ через любое подключение к интернету. В результате, доступ к рецензируемым статьям и электронным книгам, которые ранее требовали подключение к интернету в научно-исследовательском институте, теперь доступен для любого аспиранта, профессора, или исследователя при вузе-партнере ВНБ с любым стабильным доступом в Интернет.