

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ

С. Карпищенко, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Катинас, кандидат медицинских наук,
Л. Кучерова, кандидат медицинских наук
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
E-mail: klr-spb9@mail.ru

Рассматриваются исторические аспекты, факторы, приводящие к активации вируса и росту папиллом, клиническое течение папилломатоза гортани. Освещена вертикальная передача ВПЧ и роль кесарева сечения в течение респираторного папилломатоза. Описаны современные способы хирургического лечения, местная противорецидивная терапия с применением интерферона в раннем послеоперационном периоде. Представлена схема ингаляционной местной монотерапии в лечении папилломатоза гортани.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, вирус папилломы человека, респираторный папилломатоз, интерферонотерапия.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) — наиболее часто встречающееся вирусиндуцированное новообразование верхних дыхательных путей. В патологический процесс может быть вовлечен любой отдел респираторного тракта, однако гортань — наиболее частое место локализации папиллом [38, 51]. У детей РРП является самой частой доброкачественной опухолью и наиболее характерной причиной детской осиплости [38, 54]. Отечественная статистика не располагает достоверными сведениями о распространенности заболевания, однако известно, что в странах Европы она оценивается в 4–7 случаев на 1 млн человеко-лет [33, 42]. Частота рецидивирования респираторного папилломатоза — 4,3 на 100 тыс. детей и 1,8 на 100 тыс. взрослых, в связи с чем выполняется более 15 тыс. операций в год [54].

Проблема папилломатоза гортани (ПГ) имеет многовековую историю. Еще в XVII веке Marcellus Donalus описывал «гортанные бородавки» (warts in the throat), однако термин «папиллома» впервые предложил в 1880 г. известный английский ларинголог М. Mackenzie в книге «Заболевания глотки, гортани и трахеи» (Diseases of the Pharynx, Larynx and Trachea). В 1940 г. С. Jackson ввел термин «ювенильный папилломатоз гортани» [6, 42].

Папиллома — доброкачественная опухоль, развивающаяся из плоского или переходного эпителия. В связи с частым рецидивированием, бурным ростом и анатомической узостью просвета гортани растущая опухоль приводит к нарушению голосообразовательной, а в последующем, при сужении просвета гортани — дыхательной функции органа.

РРП может дебютировать в любом возрасте — от периода новорожденности до глубокой старости. Выделяемые клинически ювенильная (развитие заболевания — до 12 лет) и взрослая формы заболевания гистологически идентичны (фиброэпителиальная опухоль), однако существенно различаются по клиническому течению: при ювенильном

папилломатозе отмечается высокая степень рецидивирования и чаще встречаются распространенные формы [38, 54, 60], а у взрослых есть риск малигнизации папиллом [41, 51]. Пик заболевания при ювенильной форме приходится на 2–4 года, тогда как взрослая форма чаще встречается в возрасте от 20 до 40 лет [15, 32, 38]. Согласно анализу ретроспективных данных американских исследователей, при развитии РРП у детей до 3 лет прогноз хуже, чем при диагностике заболевания после 4 лет [57].

Долгое время этиология РРП оставалась неизвестной. На современном этапе развития медицины ни у кого не вызывает сомнения роль в его развитии вируса папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ относится к роду А семейства паповавирусов, к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочечной кольцевидной ДНК [21, 43], обладает высокой эпителиотропностью и обнаруживается в коже, а также в слизистой оболочке ротоглотки, в конъюнктиве, пищеводе, бронхах, прямой кишке, половых органах. Для развития инфекционного процесса достаточно единичных вирусных частиц. Доказано, что вирус способен инфицировать только базальные слои эпителия; трансформированные базальные клетки эпителия начинают делиться, в результате чего образуется папиллома [5, 60]. Макроскопически папиллома представляет собой зернистое мелкокольчатое образование разного размера цветом от светло-красного до бело-серого [14, 38]. Консистенция папилломы может быть плотной или мягкой.

Цитологическим маркером ВПЧ-инфекции являются койлоциты [10] — оксифильно окрашенные клетки поверхностного или промежуточного слоев плоского эпителия, имеющего выраженную зону просветления вокруг ядра — так называемое перинуклеарное гало. Его происхождение связано с частичным некрозом цитоплазмы околоядерной зоны в результате цитопатического действия. Начальные проявления ВПЧ характеризуются наличием единичных вакуолей в перинуклеарной зоне. Термин «койлоцитарная дисплазия» введен Н. Stegner (1981) [10].

При гистологическом исследовании выявляют различия между ювенильной и взрослой формами папилломатоза. В первом случае опухоль характеризуется как высокопролиферирующая плоскоклеточная папиллома с наличием резко расширенных и полнокровных капилляров в строме [39]. При взрослой форме в подавляющем большинстве случаев обнаруживают плоскоклеточную папиллому с участками гиперкератоза, дисплазии I–II степени и низкой пролиферативной активностью [17]. Согласно данным литературы, именно папилломатоз взрослых наиболее склонен к малигнизации, что позволяет отнести его к облигатному предраку [40].

На сегодняшний день идентифицировано более 140 различных типов ВПЧ [24]. С папилломатозом дыхательных путей связаны прежде всего типы 6 и 11 [1], что подтверждается также наличием вирусов 8-го, 16, 18, 30, 31-го и других типов [4, 36, 38, 45, 51, 59, 60]. Согласно классификации, вирусы 6-го, 11-го и 30-го типов относят к группе низкого онкогенного потенциала, а 16-го, 18-го и 31-го — к группе высокого риска по опухолевой трансформации [5, 24]. До сих пор у ларингологов нет единого мнения о существовании связи между типом вируса и тяжестью течения заболевания. Padayachee и Prescott в ретроспективном обзоре установили, что ПГ при ВПЧ 6-го типа протекает более агрессивно [60]. Mounts и Kashima выявили подобную законо-

мерность у детей [35, 60]. F. Bosch и соавт. (1995) также полагают, что заболевание при ВПЧ 6-го типа протекает более агрессивно. Однако в большинстве публикаций высказываются мнение, согласно которому РПП, вызванный ВПЧ 11-го типа, характеризуется большей агрессивностью и тяжестью клинического течения, при нем чаще наблюдается распространение папиллом в трахею и легкие [4, 45, 56, 60]. У детей, инфицированных ВПЧ 11-го типа, обструкция дыхательных путей наступает раньше, что требует более раннего и частого наложения трахеостомы [38]. Другие исследователи каких-либо корреляций между типом вируса (6-м или 11-м) и тяжестью течения папилломатоза не выявили [4, 52]. В литературе также нет единого мнения, какой тип вируса – 6-й или 11-й – встречается чаще при ювенильной или взрослой формах папилломатоза [4, 34].

Папилломавирусы – единственная группа вирусов, в отношении которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях [38]. Согласно эпидемиологическим данным, частота ВПЧ в популяции достаточно велика – 20–60% [1]. ВПЧ-инфекция наиболее распространена среди молодой, репродуктивной части населения [1, 49, 61], что в свою очередь создает условия для инфицирования детей при прохождении родовых путей [29, 37, 55]. Инфицирование внутриутробно или во время родов имеет значение для развития ювенильной формы РПП [3, 47, 58]. В 1956 г. Najek впервые описал подтвержденный случай внутриутробной передачи РПП ребенку от матери, имевшей остроконечные кондиломы [60]. Передача ВПЧ во время родоразрешения через естественные родовые пути происходит вследствие аспирации вагинального содержимого, что может привести к возникновению у младенцев респираторного папилломатоза и кожных поражений. При этом инфекция в течение многих лет может персистировать в клетках слизистой оболочки рта ребенка и быть причиной ПГ. Риск передачи папилломавирусной инфекции (ПВИ) от матери к ребенку при естественных родах выше, чем при родах посредством кесарева сечения [58].

Крупное исследование, посвященное изучению частоты вертикальной трансмиссии ВПЧ, проведено в 1996 г. в Триесте (Италия). В него вошли 170 беременных женщин, которым была проведена эндоцервикальная биопсия с последующим изучением образцов в полимеразной цепной реакции (ПЦР) (определяли вирусы 6-го, 11, 16, 18, 31, 33, 52-го типов). Согласно полученным данным, инфицированность женщин составила 31,2%, а новорожденных – 21,7% (по результатам исследования слизи из ротовой полости и глотки), причем инфицирование детей произошло у 57,14% женщин, ВПЧ-позитивных на момент родов.

N. Kashima (1992) и соавт. предложили клиническую триаду высокого риска развития РПП у женщин с ПВИ: 1) первородный ребенок; 2) наличие у матери в анамнезе остроконечных кондилом; 3) юный возраст матери (teenage mother) [44, 60].

Значение кесарева сечения при наличии инфицирования остроконечными кондиломами остается спорным. Описаны случаи ПГ у детей, рожденных с применением кесарева сечения, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи инфекции [24, 50, 55].

Инфицирование человека может происходить как одним, так и несколькими типами ВПЧ. Активации вируса могут способствовать различные экзогенные и эндогенные факторы. Обсуждается роль гормонального статуса как воз-

можного триггерного фактора, влияющего на риск инфицирования и течение ВПЧ-инфекции.

Известна роль эстрогенов в развитии неопластических процессов в эстрогензависимых тканях, а именно в эпителии гортани. Эстрадиол – основной и наиболее активный женский половой гормон. Он обладает высоким сродством к рецепторам эстрогена и оказывает значительное действие на метаболическую и пролиферативную активность клеток [12]. Эстрогенная насыщенность организма влияет на выработку IgA в секрете слизистых оболочек, напряженность клеточного иммунного ответа и на транскрипцию генома ВПЧ. По-видимому, эстрогены уменьшают восприимчивость к первичной ВПЧ-инфекции [62]. Показана роль метаболического окисления эстрогена [62] – оказалось, что метаболиты эстрадиола обладают активностью эстрогена, а в некоторых условиях даже могут выступать в роли антиэстрогенов. Основными метаболитами эстрадиола являются его гидроксилаты в положении С-2 и С-16, обладающие разными биологическими свойствами. С-2 метаболиты практически полностью лишены собственной биологической активности [46, 48]. 16 α -гидроксилированный метаболит, 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1) и эстриол (Е3) являются агонистами эстрогена. Таким образом, 16 α -ОНЕ1 обладает свойствами инициатора и стимулятора опухолевой активности в здоровых нетрансформированных эпителиальных клетках. В свою очередь ВПЧ индуцирует образование данного агрессивного метаболита и обеспечивает постоянный синтез онкобелка Е7, отвечающего за подавление иммунологического надзора, создавая благоприятные условия для пролиферации и малигнизации клеток эпителия гортани [12].

Значительную роль в развитии рецидивов заболевания играет рефлюкс-синдром. По мнению М. Плужникова и соавт. (2005), большим заболеванием гортани при подозрении на их рефлюксную природу показана антацидная терапия даже в отсутствие органической патологии желудка. Кроме того, необходимо учитывать наличие очагов хронической инфекции. Наличие сопутствующего хронического тонзиллита, хронических воспалительных процессов в полости рта обуславливает постоянную повышенную антигенную нагрузку и развитие вторичного иммунодефицита на местном уровне, который в свою очередь напрямую влияет на частоту рецидивов папиллом.

Попытки классифицировать ПГ предпринимались давно. Предложены разнообразные классификации с учетом распространенности процесса и частоты рецидивирования. Наиболее четкое представление о распространенности процесса предложил в своей классификации Э. Цветков, выделивший ограниченную, распространенную и обтурирующую формы. К ограниченным формам относят процесс, поражающий 1 анатомический отдел. При выходе папилломатоза за пределы 1 анатомического отдела папилломатоз расценивается как распространенный [20].

Известно, что процессы нормальной клеточной дифференцировки, пролиферации, а также неопластические изменения находятся под контролем иммунной системы. Поэтому при вирусиндуцированной опухоли, каковой является папиллома гортани, естественно ожидать определенных изменений, связанных с функционированием Т-клеточного иммунитета. Клиническое течение ПВИ (активное, субклиническое или латентное) также во многом зависит от состояния иммунной системы.

На сегодня предложено множество способов как медикаментозного, так и хирургического лечения РРП. Отсутствие радикального этиопатогенетического лечения диктует основные положения тактики ведения таких больных: тщательное, часто неоднократное удаление папиллом; скрупулезное гистологическое исследование удаленных папиллом на предмет возможной их малигнизации; адьювантная медикаментозная терапия с целью увеличения сроков ремиссии.

Хирургическое вмешательство остается ведущим методом лечения РРП, несмотря на то, что, по сути дела, этот метод является паллиативным. Само по себе хирургическое лечение распространенных форм заболевания под наркозом снижает защитные силы организма, нередко сокращает межрецидивные периоды [2]. Применение микроэндоскопического удаления папиллом гортани и развития методов анестезиологии ознаменовали собой переломный момент в хирургии ПГ – появилась возможность лечить пациентов с распространенными формами папилломатоза без трахеостомии.

Несомненно, важные преимущества дает лазерная хирургия ПГ. Применение Nd:YAG-лазера в контактном режиме дает дополнительные преимущества: можно оперировать без применения дополнительного инструментария при хорошей визуализации операционного поля; удалять папилломы без нарушения целостности базальной мембраны с минимальным повреждающим действием на окружающие ткани, что предотвращает избыточное рубцевание в послеоперационном периоде [18, 19]. Бескровность и точность хирургического вмешательства, отсутствие реактивных явлений в послеоперационном периоде позволили оперировать больных без превентивного наложения трахеостомы, что существенно влияет на прогноз.

Одно из перспективных направлений лечения РРП – фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на воздействии света определенной длины волны на опухолевую ткань после предварительного местного или системного введения фотосенсибилизирующего вещества [26, 53]. А. Слоева (2004) опубликовала результаты ФДТ у 13 больных ПГ с применением отечественного препарата II поколения радахлорина. Терапевтический эффект достигнут в 100% случаев, из них полная резорбция наблюдалась у 10 (77%) больных, частичная – у 3 (23%). Несмотря на макроскопическую ремиссию, по данным ПЦР, ВПЧ продолжал персистировать в тканях [45].

В послеоперационном периоде широко применяют цитостатики, однако при системном использовании эти препараты дают выраженный токсический эффект.

Поиск новых противовирусных препаратов позволил выявить группу соединений, которые не только вызывают элиминацию вирусов, но и уменьшают вероятность развития их резистентных штаммов. Одна из таких групп – ациклические фосфонаты нуклеозидов. Показано, что цидофовир, адефовир, тенофовир эффективно противодействуют инфекции, вызванной герпесвирусами, аденовирусами, поксвирусами, вирусами папилломы и полиомы. Главный механизм противовирусного действия фосфонатов нуклеозидов связан с нарушением синтеза ДНК вирусом путем блокирования их ДНК-полимеразы и обратной транскриптазы. Указанные препараты проявляют противовирусную и(или) противоопухолевую активность. В литературе встречаются сведения об эффективности инъекций цидофовира в ткань папилломы или в зону поражен-

ной слизистой оболочки непосредственно после удаления папилломы [36]. В послеоперационном периоде широко используют противоопухолевые препараты проспидин, блеомицин, подофиллин, однако они оказывают выраженное токсическое действие. Отечественный препарат проспидин, применяемый и в химиотерапии злокачественных образований с 1970-х годов, продемонстрировал высокую эффективность при раке гортани (в 72% случаев, по данным некоторых авторов) и РРП [16].

В последние годы появляются работы о применении препаратов, влияющих на гормонозависимые эпителиальные опухоли. Индол-3-карбинол – противоопухолевое и противовирусное природное средство, действующее на метаболизм эстрогенов [12]. Биологический эффект индол-3-карбинола заключается в блокировании конверсии эстрадиола в 16 α -гидроксистерон, следствием чего являются повышение концентрации 2 ОНЕ1 и снижение уровня онкобелка E7. Индол-3-карбинол индуцирует также избирательный апоптоз эпителиальных клеток, инфицированных ВПЧ [15], препятствует пролиферативной активности клеток.

Одна из мер профилактики и лечения папилломатоза – вакцинация. Впервые об эффективности вакцинации заговорили в 2002 г., когда L. Koutskay (2002) опубликовал результаты исследования, в котором описан нулевой процент инфицирования ВПЧ 16-го типа по сравнению с таковым в группе контроля, получавшей плацебо (3,8%) [27]. 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). Эти частицы, не содержащие ДНК вируса, обладают очень выраженной иммуногенной активностью. В связи с этим разрабатывают 3 вида вакцин, которые пока проходят испытания на животных.

Для удлинения сроков ремиссии широко используют иммуномодулирующие препараты: интерфероны (ИФН) и их производные, индукторы синтеза эндогенных ИФН.

Наиболее оправданно применение ИФН, представляющих собой гетерогенный класс белков, продуцируемых в ответ на воздействие различных агентов (индукторов) и способных подавлять репродукцию широкого круга микроорганизмов. Чаще всего в клинике используют ИФН γ и ИФН α . Системное применение препаратов экзогенного ИФН имеет определенные особенности. Необходим длительный непрерывный курс лечения – до 6–12 мес; используют преимущественно парентеральные методы введения. Вводимый больному экзогенный ИФН в ряде случаев распознается как чужеродный антиген и вызывает образование нейтрализующих антител [13]; в частности, это происходит при использовании ИФН α_2 .

Учитывая побочные реакции системного применения препаратов ИФН, ограниченную локализацию ВПЧ в слизистой оболочке гортани, а также наличие хорошо развитой системы местного иммунитета верхних дыхательных путей, целесообразно локально вводить препараты ИФН больным с рецидивирующим ПГ путем аппликаций на слизистую оболочку, ингаляций [16], инъекций в слизистую оболочку непосредственно после удаления папиллом [22]. Интересно, что иммуномодулирующий эффект препаратов ИФН может зависеть от пути их введения [31]. Ранее нами было показано, что местное введение цитокинов в ряде случаев значительно эффективнее системного,

так как позволяет добиться активации органоспецифических субпопуляций эффекторных клеток иммунной системы при минимальных расходах препарата и риске развития побочных эффектов [7].

Перспективно использование индукторов синтеза эндогенного ИФН, обладающих ценными полифункциональными качествами: противовирусным, антимикробным, иммуномодулирующим, радиопротективным [8, 9, 28]. Клинически наиболее перспективны низкомолекулярные препараты – циклоферон и амиксин. Подчеркнем, что каждый из названных препаратов обладает спектром терапевтической активности, в целом подобным таковому у экзогенных ИФН и вместе с тем имеющим свои «точки приложения» в иммунной системе [11]. Однако по эффективности и скорости действия индукторы ИФН значительно уступают самим ИФН. Важно, что сочетание индукторов ИФН с препаратами ИФН часто приводит к синергидному или аддитивному эффекту и позволяет избежать синдрома отмены ИФН [30].

Широко обсуждается возможность применения наряду с ИФН других цитокинов для устранения дефектов иммунной системы, сопровождающих хроническую ПВИ. В настоящее время накоплен большой опыт клинического применения рекомбинантных интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ1 и ИЛ2 – в клинической практике при лечении онкологических и вирусных заболеваний (в том числе урогенитального папилломатоза) и их осложнений [26].

На кафедре оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 2003 г. ведется изучение системных и местных иммунных реакций при РРП с целью разработки новых методов его противорецидивной терапии. По нашему мнению, до начала лечения целесообразно проводить иммунологическое обследование, предусматривающее определение фенотипа циркулирующих в крови лимфоцитов и уровней цитокинов в ларингеальном секрете. Подобные исследования позволяют выявить дефекты местной защиты слизистой оболочки у пациентов с незначительными изменениями показателей системного иммунитета или их отсутствием и прогнозировать вероятность рецидива, а также оценивать эффективность иммуномодулирующей терапии.

По нашим данным, у больных РРП нарушена функциональная активность Т-лимфоцитов при сохранении их нормальных количественных соотношений (выраженное уменьшение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, положительных по CD25 и HLA-DR). Кроме того, отмечено выраженное снижение количества Т-NK-клеток (CD3+(CD16+56)+) и естественных киллеров (CD3-(CD16+56)+), которые соответственно являются основными эффекторами специфического и неспецифического звеньев противовирусной защиты [17].

С учетом системных и местных иммунологических изменений у больных РРП на нашей кафедре разработаны противорецидивное лечение ПГ путем местного применения препаратов ИФН в виде ингаляций и инъекций в слизистую оболочку гортани непосредственно после хирургического удаления папиллом и цитокиновая терапия препаратами ИЛ2. Разработана и внедрена в практику местная ингаляционная монотерапия препаратами ИФН, позволяющая в большом проценте случаев при ПГ добиться улучшения или восстановления функций гортани, что в свою очередь сокращает частоту оперативных вмешательств и удлиняет ремиссию.

Несмотря на многочисленные исследования и достижения медицины, проблема РРП остается неразрешенной. Установлено, что этиологическим фактором развития ПГ является ВПЧ (преимущественно 6-го и 11-го типов), однако точный механизм инфицирования и особенно причины манифестного течения заболевания остаются неясными. Клиническое течение заболевания по-прежнему непредсказуемо. Возможно, развитию папилломатоза способствуют врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния, характер и выраженность которых, по-видимому, обуславливают клиническую вариабельность заболевания и наличие осложнений. По мере компенсации дефекта иммунной системы может наступать устойчивая ремиссия, однако и при благоприятном течении заболевания сохраняется длительное, возможно, пожизненное персистирование вируса, что может в будущем обуславливать рецидивы опухоли под воздействием каких-либо провоцирующих факторов.

Очевидно, необходимо признать, что на данном этапе развития медицины в лечении РРП первостепенная роль принадлежит именно хирургическим методам с применением современных, наименее травматичных методик и технологий; роль же адъювантной терапии остается, к сожалению, вспомогательной – направленной как на устранение дефектов иммунной системы, так и на снижение скорости репликации ВПЧ.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS

Professor S. Karpishchenko, MD; E. Katinas, Candidate of Medical Sciences; L. Kucherova, Candidate of Medical Sciences

Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The paper considers the historical aspects, the factors leading to virus activation and papilloma growth, and the clinical course of laryngeal papillomatosis. It shows the vertical transmission of human papillomavirus and the role of cesarean section in the course of respiratory papillomatosis. Current surgical treatments and local antirecurrent therapy using interferon in the early postoperative period are described. An inhaled local monotherapy regimen is given for the treatment of laryngeal papillomatosis.

Key words: laryngeal papillomatosis, human papillomavirus, respiratory papillomatosis, interferon therapy.