

Рецидивирующий респираторный папилломатоз.

Ассистент кафедры ЛОР
болезней Банашек-Мещерякова
Т.В.

КЛАССИФИКАЦИЯ*:

- по распространенности (ограниченная, распространенная, обтурирующая),
- по состоянию дыхательных путей (стеноз 0, I, II, III, IV степени),
- по голосовой функции (не нарушена, легкая или выраженная охриплость, афония),
- по характеру клинического течения (рецидив 1 раз в год, 1-3 раза в год, непрерывно рецидивирующее течение)

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ

- бурный рост папиллом
- склонность к частому рецидивированию
- озлокачивается редко

ПАПИЛЛОМАТОЗ ВЗРОСЛЫХ

- медленный рост папиллом
- редкие рецидивы
- облигатный предрак

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ :

Частота развития РРП в России и странах бывшего СССР на сегодняшний день остается неизвестной.

В Дании - частота РРП составляет 3,84 на 100 тыс. населения;

в том числе:

3,62 на 100 тыс. среди детей

3,94 на 100 тыс. среди взрослых.

[H.Lindeberg, O.Elbrond, Clin Otolaryngol, 1990.]

В США ежегодно регистрируют около 2500 новых случаев РРП у детей и 3600 – у взрослых.

[C.S.Derkay, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995.]

ЭТИОЛОГИЯ:

Впервые наличие вируса папилломы человека в удаленных папилломах гортани у детей и взрослых было доказано в 1982 г.

В настоящее время определено более 100 типов ВПЧ.

По канцерогенному потенциалу ВПЧ подразделяют на группы:

- низкий (ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44 и др.)
- средний (ВПЧ 31, 33, 35, 51, 52 и др.)
- высокий (ВПЧ 16, 18, 45, 56 и др.)

степени онкогенного риска

Каждый тип ВПЧ характеризуется определенной клинической спецификой.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ: У ВЗРОСЛЫХ:

- сексуальный контакт (в США ежегодно диагностируют 6,2 млн. случаев ВПЧ-инфекции [R.Steinbrook,2006])

У ДЕТЕЙ:

- пути передачи вируса окончательно не установлены:
- ✓ при прохождении через родовые пути:
 - более 50% матерей имеют кондиломы,
 - более 65% матерей инфицированы ВПЧ
- ✓ Трансплацентарно:
 - 5% больных рождены путем кесарева сечения
- ✓ воздушно-капельным или контактным путем,
- ✓ сексуальное насилие.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ:



✓ ЧАЩЕ ЗАБОЛЕВАЮТ ПЕРВЕНЦЫ

среди больных, имеющих братьев или сестер, 67,2% - первенцы

✓ ОБЫЧНО В СЕМЬЕ БОЛЕЕТ ТОЛЬКО ОДИН РЕБЕНОК

среди 4 пар гомозиготных близнецов, болеет только один ребенок

ПРИЧИНЫ АКТИВАЦИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ОСТАЮТСЯ НЕ ВЫЯСНЕННЫМИ:

- У 28,8% клинически здоровых детей в возрасте от 3 до 10 лет в слизистой оболочке респираторного тракта выявляют ВПЧ 6 и 11 типа [J.Szydlowski et al., 2004].
- Заболевание возникает у 1 из 400 инфицированных детей [K.Shah et al., 1986].
- Возможная причина активации роста опухоли – врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния, преимущественно за счет клеточного звена иммунитета.
- ВПЧ у больных выявляют не только в ткани опухоли, но и в клинически не измененной слизистой оболочке гортани и трахеи [A.L.Abramson et al., 1987]

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА:

**△ ПОСТЕПЕННО УСИЛИВАЮЩАЯСЯ
ОХРИПЛОСТЬ,
ВПЛОТЬ ДО АФОНИИ;**

**△ ПОСТЕПЕННО УСИЛИВАЮЩИЙСЯ СТЕНОЗ
ГОРТАНИ, ВПЛОТЬ ДО АСФИКСИИ;**

ПРИЧИНЫ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ:

- Отсутствие настороженности у врачей;
- «Неумение» распознать симптомы стеноза гортани;
- Технические сложности осмотра гортани, особенно у детей первых лет жизни.

СЛЕДСТВИЕ ОШИБОК ДИАГНОСТИКИ:

- ✓ Различное физиотерапевтическое лечение проводят у 30% детей с ещё не диагностированным заболеванием.
- ✓ Более чем 75% детей с впервые выявленным заболеванием поступают в клинику с распространенной и обтурирующей формами папилломатоза и нуждаются в хирургическом лечении по экстренным и витальным показаниям.
- ✓ Анестезиологическое пособие даже при плановом удалении папиллом гортани относится к высшей категории риска.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

- ✓ микроинструменты
- ✓ хирургические лазеры
 - CO₂ лазер
 - Nd:YAG лазер
 - Ho:YAG лазер и др.

- ✓ Ультразвуковой дезинтегратор
- ✓ и др.

**СТОЙКАЯ РЕМИССИЯ В ТЕЧЕНИЕ 2 ЛЕТ И БОЛЕЕ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТОЛЬКО ХИРУРГИЧЕСКОО
ЛЕЧЕНИЯ - У 28,3% БОЛЬНЫХ**

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ЗАБЛУЖДЕНИЯ

- ✓ Различные виды хирургического удаления папиллом имеют различную эффективность.
- ✓ Удаление папиллом при помощи хирургического лазера (в первую очередь – CO₂) приводит к прекращению роста папиллом в гортани.
- ✓ Частые повторные операции по удалению папиллом требуют принципиально иного метода хирургии или трахеотомии.

ТРАХЕОТОМИЯ:

**- ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА РАСПРОСТРАНЕНИЯ
ПАПИЛЛОМ НА НИЖНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ
ПУТИ.**

Трахеотомия в стационарах по месту жительства произведена 10,3% больных – папилломатоз НДП развился у 80,4% из них*.

Трахеоканюляры составляют 92,5% больных с папилломатозом НДП*.

* детская городская клиническая больница св. Владимира г. Москва

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ТРАХЕОТОМИИ В СТАЦИОНАРАХ ПО МЕСТУ ЖИТЕЛЬСТВА:

- ✓ Отсутствие опыта эндоларингеальной хирургии у оториноларингологов по месту жительства;
- ✓ Отсутствие опыта у анестезиолога по проведению назофарингеального наркоза у больного со стенозом гортани;
- ✓ Дефицит знаний по проблеме рецидивирующего респираторного папилломатоза у отоларингологов по месту жительства (трехеотомия после первых 1-5 операций);
- ✓ Рубцовый стеноз гортани.

**РУБЦОВЫЙ СТЕНОЗ ГОРТАНИ У
БОЛЬНЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ
ПАПИЛЛОМАТОЗОМ СОСТАВЛЯЕТ
25%***

* по данным детской городской клинической больницы св.
Владимира г. Москва

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ РУБЦОВОГО СТЕНОЗА:

- ✓ Травматичное удаление папиллом гортани,
- ✓ Повторные эндоларингеальные операции,
- ✓ Ожог вследствие применения хирургических лазеров, коагуляторов и т.д. в области передней комиссуры,
- ✓ Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ :

СТОЙКАЯ РЕМИССИЯ В ТЕЧЕНИЕ 2 ЛЕТ И БОЛЕЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТОЛЬКО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ – У 28,3% БОЛЬНЫХ

ПОКАЗАНИЯ К ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ:

- ✓ удаление папиллом гортани 4 раза в год и чаще;
- ✓ папилломатоз нижних дыхательных путей;
- ✓ распространенная и обтурирующая формы РРП;
- ✓ первичный РРП у подростков в пубертатном периоде

ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

- КРИОХИРУРГИЯ
- ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ
- ПРЕПАРАТЫ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА
- ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
- ЦИТОСТАТИКИ
- ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
- ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
- И ДР.

**ЭФФЕКТИВНЫ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО У 50 – 70%
БОЛЬНЫХ И ИМЕЮТ ТЕ ИЛИ ИНЫЕ
НЕДОСТАТКИ**

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ:

ЭФФЕКТЫ ИНТЕРФЕРОНОВ:

- противовирусная активность,
- противоопухолевое действие,
- иммуномодулирующее действие,
- антибактериальная активность.

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ:

ВИДЫ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНОВ:

По типу интерферона:

- α – интерфероны;
- β – интерфероны;
- γ – интерфероны;
- комбинированные (комбинации разных типов ИФН);
- комплексные (ИФН + другие медиаторы)

По способу получения:

- рекомбинантные (преимущественно противовирусная и противоопухолевая активность);
- Природные (лейкоцитарные, лимфобластные, диплоидные) (преимущественно иммуномодулирующая и антибактериальная активность)

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ:

ПОКАЗАНИЯ:

- Распространенная и обтурирующая формы РРП с частыми (более 4 раз в год) рецидивами;
- Папилломатоз нижних дыхательных путей;
- Первичный папилломатоз гортани у подростков в пубертатном периоде

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ:

ПОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к ИФН и составным компонентам препарата;
- аллергические заболевания;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- тяжелые заболевания почек и печени;
- эпилепсия и др. заболевания ЦНС;
- беременность;
- лактация;
- изменения лабораторных показателей в процессе терапии: лейкоцитопения (менее $1,5 \times 10^9$ /л); тромбоцитопения (менее 50×10^9 /л); повышение общего билирубина (более 20,5 мкМ/л); креатинин более 170 мкМ/л.

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ:

ДОЗЫ:

- 100-150 тыс. МЕ/кг массы тела или 3 млн. МЕ/м² поверхности тела в/м 1 раз в сутки;
- не более 3 млн. МЕ препарата на 1 инъекцию;
- введение препарата 3 раза в неделю (пн., ср., пт.);
- длительный непрерывный метод лечения (не менее 1 года);
- продолжительность терапии зависит от клинического эффекта в каждом конкретном случае;
- постепенное завершение терапии через 6 месяцев после прекращения роста папиллом.

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ:

- Противопоказание к инъекционным формам ИФН – возраст до 3 лет, когда РРП протекает наиболее агрессивно.
- В связи с этим используют α -2 ИФН в виде ректальных свечей в тех же дозировках и по той же схеме лечения.

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ:

ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ:

- ✓ Курсовой метод применения препаратов ИФН;
- ✓ Резкая отмена препаратов ИФН приводит к повышению уровня НАТ.

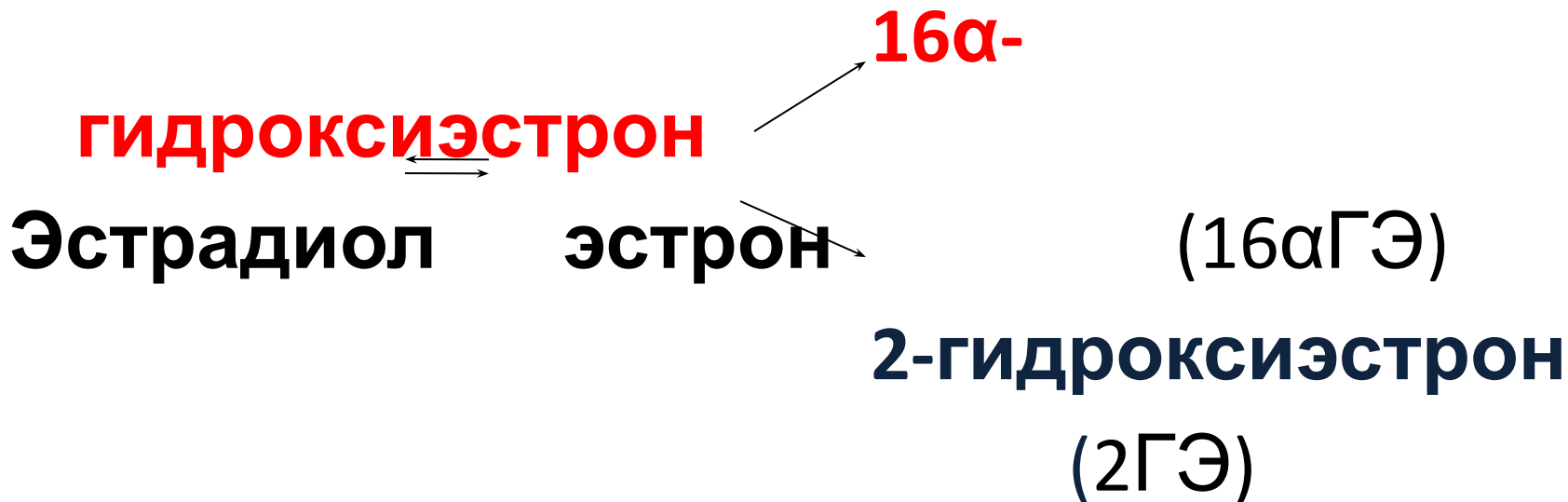
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ ИФН:

- пирогенная реакция (от субфебрильных цифр до 39⁰ и выше),
- гриппоподобный синдром,
- тошнота, рвота, анорексия,
- головная боль,
- боли в мышцах, суставах,
- сонливость,
- изменения лабораторных показателей.

МЕТАБОЛИЗМ

ЭСТРАДИОЛА

(повышение содержания 16 α -гидроксиэстрона – надежный диагностический критерий риска развития эстроген-зависимых опухолей)



МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРАДИОЛА

Измерение уровня метаболитов в моче методом твердофазного иммуноферментного анализа*

- У здоровых детей уровень 2ГЭ в 2 раза выше по сравнению с детьми, страдающими РРП
- У пациентов, страдающих РРП, отмечается повышение уровня 16αГЭ, по сравнению со здоровыми
- В норме соотношение **2ГЭ : 16αГЭ > 2**; соотношение, равное 2 считается пограничным
- У большинства детей, страдающих РРП, соотношение $2ГЭ : 16αГЭ < 2$

[* Е.П. Козлова, 2009]

ИНДИНОЛ (ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ):

- Препятствует образованию 16α -гидроксиэстрогена, обладающего канцерогенными свойствами;
- Блокирует синтез онкобелка E7 в эпителиальных клетках, инфицированных ВПЧ;
- Ингибирует функцию эстрогеновых рецепторов;
- Индуцирует избирательный апоптоз клеток, содержащих ВПЧ;
- Подавляет рост эстроген-зависимых опухолей.

Индукторы интерферона!

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОСТАТИКОВ (проспидин):

**□ Введение путем ингаляций и
эндоларингеального фонофореза**

Показания:

- Распространенная и обтурирующая формы РРП с частыми (более 4 раз в год) рецидивами;
- Папилломатоз нижних дыхательных путей;

Противопоказания:

- Острые или обострение хронических воспалительных заболеваний;
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- Печеночная и почечная недостаточность;
- Беременность, лактация.

**ПРАВОМОЧЕН ЛИ ТЕРМИН
«ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ»
ПРИМЕНИТЕЛЬНО К РЕЦИДИВИРУЮЩЕМУ
РЕСПИРАТОРНОМУ ПАПИЛЛОМАТОЗУ?**

НЕТ!

**ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ К РЕЦИДИВУ
ОПУХОЛИ:**

- **БЕРЕМЕННОСТЬ**
- **ПОВТОРНЫЕ ТЯЖЕЛЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ
ИНФЕКЦИИ**
- **ИНТУБАЦИЯ ТРАХЕИ**

ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ:

РЕМИССИЯ ИЛИ ПРОДОЛЖЕНИЕ РОСТА ОПУХОЛИ НЕ ЗАВИСЯТ:

- ОТ ПОЛА РЕБЕНКА;
- ВОЗРАСТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИМПТОМОВ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА;
- ВОЗРАСТА ПЕРВОЙ ОПЕРАЦИИ;
- ДИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО ПЕРВОГО УДАЛЕНИЯ ПАПИЛЛОМ;
- СРЕДНЕЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ МЕЖРЕЦИДИВНОГО ПЕРИОДА.

ПРОФИЛАКТИКА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КВАДРИВАЛЕНТНАЯ РЕКОМБИНАНТНАЯ
ВАКЦИНА, ЗАЩИЩАЮЩАЯ ОТ
ИНФИЦИРОВАНИЯ ВПЧ 6, 11, 16 и 18 ТИПОВ
РАЗРЕШЕНА К ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕВОЧЕК И
ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ от 9 до 25 ЛЕТ

- ? не известна частота инфицированности ВПЧ слизистой оболочки у клинически здоровых лиц
- ? не установлены факторы, приводящие к развитию РРП ранее инфицированных
- ? не определены «группы риска»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

- ✓ Несмотря на интенсивные исследования, проблема РРП остается неразрешенной. Клиническое течение заболевания непредсказуемо.
- ✓ Установлено, что этиологическим фактором развития опухоли является ВПЧ, преимущественно 6 и 11 типа. Механизм инфицирования и, особенно, причины манифестного течения заболевания не известны.
- ✓ Основным способом устранения дыхательного стеноза, вызванного ростом папиллом в гортани, является эндоларингеальная хирургия. Однако изолированное применение хирургии в большинстве случаев не предупреждает развитие рецидива опухоли.
- ✓ В большинстве случаев для достижения стойкой ремиссии опухоли больным сочетано применяют различные способы противорецидивного лечения. Однако универсальный метод терапии пока не разработан.