

© Team of authors, 2020 / © Коллектив авторов, 2021

Principles of complex therapy of juvenile respiratory papillomatosis

S.I. Sidorenko¹, I.V. Reshetov^{2,3,4}, A.V. Lopatin¹, E.A. Putilina¹, A.N. Nasedkin⁵, E.L. Usacheva¹, M.O. Sagatelyan¹, A.Yu. Mironov¹, N.I. Ponomareva¹, M.N. Kostyleva¹, N.A. Yazeva¹, P.D. Pryanikov¹

¹Russian Children's Clinical Hospital RNRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²FMSMU n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

³Academy of Postgraduate Education FSCC FMBA of Russia

⁴MIUV n.a. Witte S.Yu., Moscow, Russia

⁵MONIKI (MRSCRI) named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Contacts: Pavel Dmitrievich Pryanikov – e-mail: Pryanikovpd@yandex.ru

Принципы комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза

С.И. Сидоренко¹, И.В. Решетов^{2,3,4}, А.В. Лопатин¹, Е.А. Путилина¹, А.Н. Наседкин⁵, Е.Л. Усачева¹, М.О. Сагателян¹, А.Ю. Миронов¹, М.Н. Костылева¹, Н.И. Пономарева¹, Н.А. Язева¹, П.Д. Пряников¹

¹ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

²ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Академия постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

⁴МИУВ им. Витте С.Ю., Москва, Россия

⁵Кафедра оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Контакты: Пряников Павел Дмитриевич – e-mail: Pryanikovpd@yandex.ru

青少年呼吸道乳头瘤病的综合治疗原则

S.I. Sidorenko¹, I.V. Reshetov^{2,3,4}, A.V. Lopatin¹, E.A. Putilina¹, A.N. Nasedkin⁵, E.L. Usacheva¹, M.O. Sagatelyan¹, A.Yu. Mironov¹, N.I. Ponomareva¹, M.N. Kostyleva¹, N.A. Yazeva¹, P.D. Pryanikov¹

¹Russian Children's Clinical Hospital RNRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²FMSMU n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

³Academy of Postgraduate Education FSCC FMBA of Russia

⁴MIUV n.a. Witte S.Yu., Moscow, Russia

⁵MONIKI (MRSCRI) named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

通讯作者: Pavel Dmitrievich Pryanikov – e-mail: Pryanikovpd@yandex.ru

Doi: 10.25792/HN.2021.9.4.67-76

Respiratory papillomatosis is a complex, unresolved problem of modern otorhinolaryngology. At the moment, there is no consensus on the principles of therapy for this disease, both surgical approaches and anti-relapse conservative therapy.

Key words:* juvenile respiratory papillomatosis, complex therapy, Recombinant interferon, Bevacizumab, Cidofovir, Immunomax

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Sidorenko S.I., Reshetov I.V., Lopatin A.V., Putilina E.A., Nasedkin A.N., Usacheva E.L., Sagatelyan M.O., Mironov A.Yu., Ponomareva N.I., Kostyleva M.N., Yazeva N.A., Pryanikov P.D. Principles of complex therapy of juvenile respiratory papillomatosis. Head and neck. Russian Journal. 2021;9(4):67–76 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

Ювенильный респираторный папилломатоз представляет собой сложную, до настоящего времени неразрешенную проблему современной оториноларингологии. На данный момент нет единого мнения как о хирургических подходах, так и о принципах терапии данного заболевания – противорецидивной консервативной терапии.

Ключевые слова: ювенильный респираторный папилломатоз, комплексная терапия, рекомбинантный интерферон, бевацизумаб, цидофовир, Иммуномакс

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сидоренко С.И., Решетов И.В., Лопатин А.В., Путилина Е.А., Наседкин А.Н., Усачева Е.Л., Сагателян М.О., Миронов А.Ю., Костылева М.Н., Пономарева Н.И., Язева Н.А., Прыаников П.Д. Принципы комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal.* 2021;9(4):67–76.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

Респираторный папилломатоз является современным оториноларингологическим заболеванием, которое представляет собой сложную, до настоящего времени неразрешенную проблему современной оториноларингологии. Среди доброкачественных заболеваний гортани папилломатоз составляет до 57,5% [1]. Заболевание характеризуется рецидивирующим ростом папиллом на слизистой оболочке гортани, а также в других отделах (верхних и нижних) дыхательных путей.

Ключевые слова: подростковый респираторный папилломатоз, комплексная терапия, рекомбинантный интерферон, бетаинтерферон, синтетический интерферон, вакцинация.

Конфликт интересов: Автор не имеет конфликта интересов, требующего раскрытия.

Финансирование: Данное исследование не финансировалось.

Цитирование: Sidorenko S.I., Reshetov I.V., Lopatin A.V., Putilina E.A., Nasedkin A.N., Usacheva E.L., Sagatelyan M.O., Mironov A.Yu., Ponomareva N.I., Kostyleva M.N., Yazeva N.A., Pryanikov P.D. Principles of complex therapy of juvenile respiratory papillomatosis. *Head and neck. Russian Journal.* 2021;9(4):67–76 (In Russian).

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

Введение

Ювенильный респираторный папилломатоз (ЮРП) – самое распространенное, склонное к рецидивированию опухолевое заболевание дыхательных путей (преимущественно гортани) у детей. Респираторный папилломатоз (РП) представляет собой сложную, до настоящего времени неразрешенную проблему современной оториноларингологии. Среди доброкачественных заболеваний гортани папилломатоз составляет до 57,5% [1]. Заболевание характеризуется рецидивирующим ростом папиллом на слизистой оболочке гортани, а также в других отделах (верхних и нижних) дыхательных путей.

В США регистрируют от 1500 до 2500 вновь заболевших ежегодно [2, 3]. Уровень распространенности среди детей оценивают в 4,3 на 100 тыс., среди взрослых – в 1,8 [4–6]. В России РП не подлежит обязательному учету, поэтому соответствующие данные отсутствуют.

В настоящее время идентифицировано более 200 типов ВПЧ. Большинство типов ВПЧ инфицируют эпителий кожных

покровов, около 40 типов инфицируют слизистые оболочки. Рецидивирующий РП чаще всего вызывается ВПЧ типов 6 и 11 [7, 8]. В некоторых случаях ЮРП вызывается ВПЧ типов 16 и 18, еще реже – 31 и 33 типами [9].

У большинства детей с ЮРП присутствует охриплость голоса, что делает ЮРП второй по распространенности причиной охриплости у детского населения.

Частота поражения слизистой оболочки дыхательных путей у больных ЮРП различна. По нашим наблюдениям, наиболее часто встречается изолированное поражение гортани – 55–60,7%. В 12–15,4% случаев заболевания наблюдаются поражения трахеи и гортани. Изолированное поражение трахеи и гортани встречается крайне редко, лишь в 0,4% (рис. 1).

При тяжелых формах заболевания процесс распространения на слизистую оболочку бронхов и легких – 1,2% случаев (рис. 2), что может быть фатально для больного, т.к. во взрослом возрасте чаще происходит малигнизация [1].

При анализе состояния иммунной системы у детей с ЮРП наблюдается уменьшение числа НК-клеток, возрастание числа

Папилломатоз трахеи / Tracheal papillomatosis



Папилломатоз гортани (ограниченная форма) / Laryngeal papillomatosis (limited form)



Папилломатоз гортани (распространенная форма) / Laryngeal papillomatosis (widespread form)

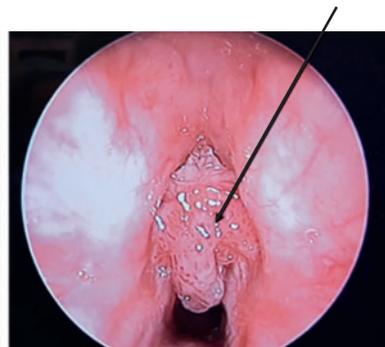
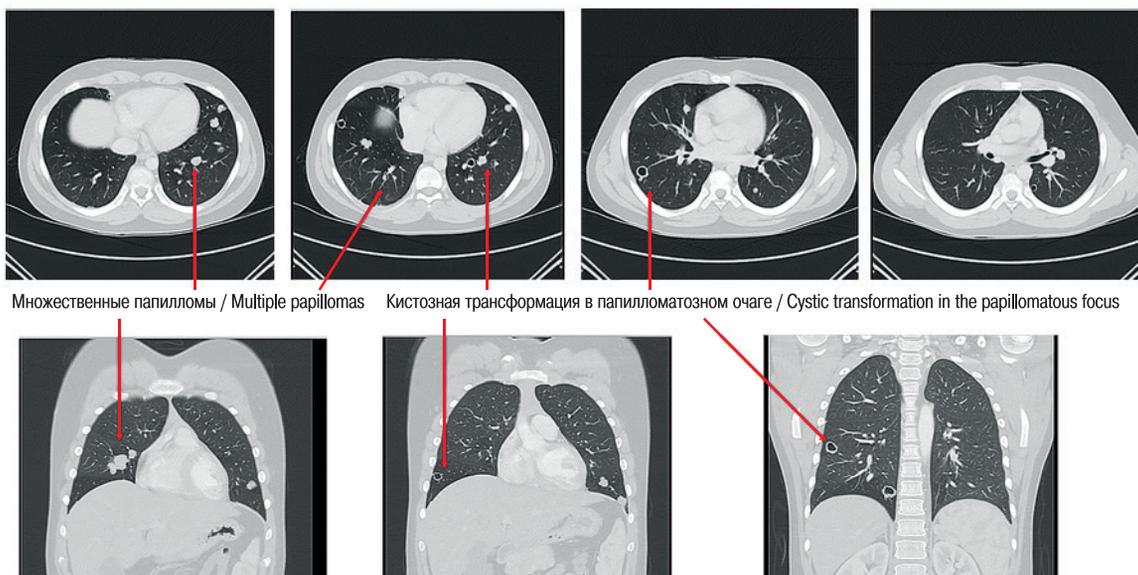


Рис. 1. Папилломатозные конгломераты респираторного тракта – варианты распространения и локализации

Fig. 1. Papillomatous conglomerates in the respiratory tract – types of distribution and localization

КТ грудной клетки больного с папилломатозом легких / Chest CT scan of a patient with pulmonary papillomatosis



Множественные папилломы / Multiple papillomas Кистозная трансформация в папилломатозном очаге / Cystic transformation in the papillomatous focus

Рис. 2. КТ грудной клетки пациента с папилломатозом легких.

Стрелками указаны множественные папилломы легких, кистозная трансформация в папилломатозном очаге

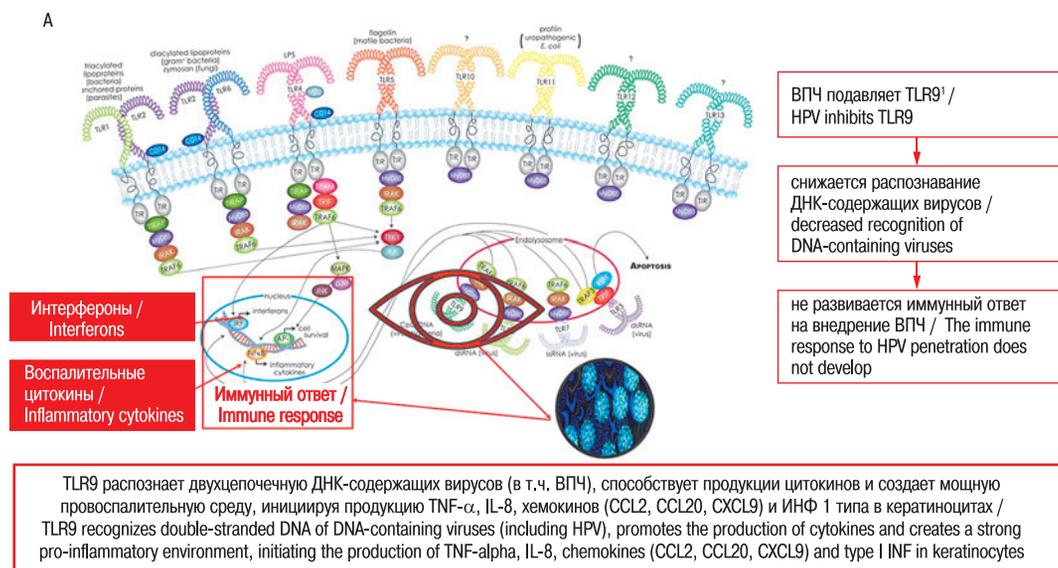
Fig. 2. Chest CT scan of a patient with pulmonary papillomatosis.

Arrows indicate multiple papillomas of the lungs, cystic transformation in the papillomatous focus

В-лимфоцитов, умеренное снижение уровней иммуноглобулина G(IgG) и IgA, снижение относительного и абсолютного числа CD4+, CD8+ клеток, уровень лизоцима в слюне снижен в 3–4 раза, нарушение в системе интерферонов (ИФН): снижение уровня продукции эндогенных ИФН α и γ, как правило, в 4 раза ниже нормы у 77% больных [10].

Проникая в клетку, вирус ВПЧ использует клеточные системы человека для получения собственных пептидных систем

и репликации своего ДНК. Гены, кодирующие белки вируса, носят название ранних, обозначаются E1-E8. E5 облегчает уклонение вируса от иммунного ответа макроорганизма путем нарушения регуляции генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса 1, снижая распознавание Т-цитотоксическими лимфоцитами (клетками с фенотипом CD8) ВПЧ-инфицированных клеток (рис. 3).



1. Rosales R, Rosalec C. Immune therapy for human papillomaviruses-related cancers. World J Clin Oncol. 2014;5(5):1002-1019.
 2. Соколова Т.М., с соавт. Активация генов сигнальных путей иммунитета: различная индивидуальная чувствительность клеток крови человека к препаратам интерферонов и индукторов IFN // Медицинская иммунология. 2015. №1. / Sokolova T.M. et al. Activation of genes of signaling pathways of immunity: different individual sensitivity of human blood cells to preparations of interferons and IFN inducers // Medicinskaya immunologiya
 3. May O. Toll-like Receptors: Immune Signaling Sentinels. Article from 2012-04-01. <https://www.caymanchem.com/news/toll-like-receptors>.

Рис. 3. Схема проникновения вируса ВПЧ в клетку

Fig. 3. Scheme of cell penetration of the HPV virus

В период с 1995 по 2021 гг. в ЛОР-отделении РДКБ наблюдались более 400 детей
 Возраст от 8 месяцев до 17 лет* / Between 1995 and 2021, more than 400 children were observed in the ENT department of the RCCH

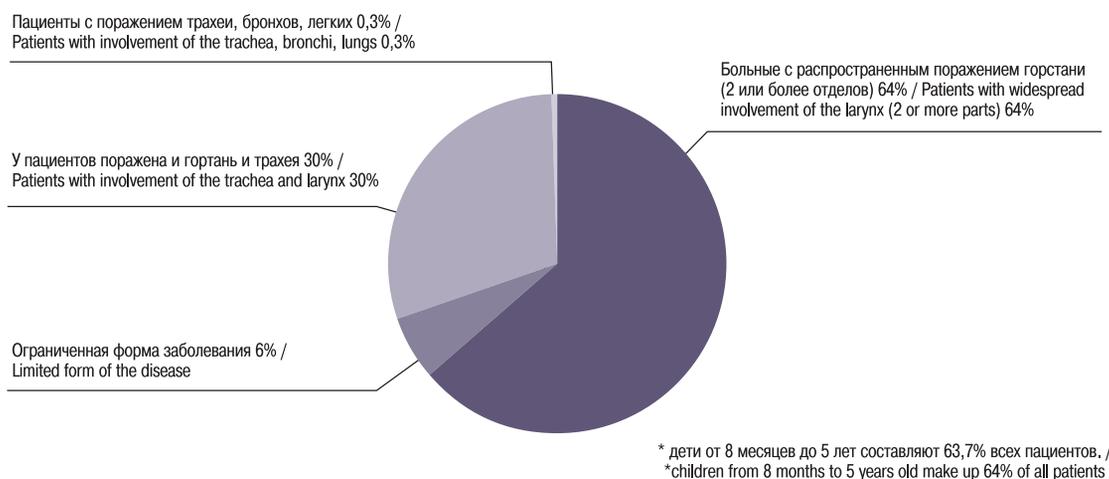


Рис. 4. Распространенность и комбинация поражения различных отделов дыхательных путей у пациентов ЛОР-отделения РДКБ 1995–2021 гг.
 Fig. 4. Prevalence and combination of lesions of various parts of the respiratory tract in patients of the ENT department of the RCCH 1995–2021.

Белок E6 ингибирует регуляторный фактор 3 ИФН α (IRF3) – транскрипционный (регуляторный) фактор 3 ИФН, который подавляет экспрессию ИФН-чувствительных генов. Белки E6 и E7 интегрируются в геном клетки-хозяина, вызывают пролиферацию, блокируют противоопухолевые эффекты белков p53 и pB.

Белок E7 обладает уникальными свойствами, он ингибирует транскрипцию гена, ответственного за синтез распознающего рецептора TLR-9 (Toll-подобного рецептора), способного вызывать индукцию ИФН и провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 (ИЛ-8), ИЛ-1В. TLR-1, -9 – ключевые молекулы иммунного ответа (врожденного и адаптивного), присутствующие в цитоплазме, распознающие антигенные структуры, они патогенетически связаны с развитием опухоли и ее прогрессией. Таким образом, в патогенезе ВПЧ-инфекции доказана патогенетическая роль TLR-4, -9 [11].

В период с 1995 по 2021 г. в ЛОР-отделении РДКБ были пролечены более 400 детей с папилломатозом различных отделов дыхательных путей (рис. 4).

Известно, что при любом хирургическом способе удаления папиллом гортани возникают рецидивы заболевания. Разработан метод контактной лазерной фонохирургии (С.А. Карпищенко, 2004), описан и запатентован метод удаления папиллом при помощи CO_2 -лазера с последующей фотодинамической терапией (И.И. Нажмудинов, 2012). Однако данные методы применимы только у взрослых.

В связи с этим в детском ЛОР-отделении РДКБ предпочтение отдается комбинированной методике лечения, когда проводится и хирургическое удаление папиллом различным способом, и противорецидивная терапия. Несмотря на то что отделение оториноларингологии РДКБ является плановым стационаром, часто хирургические вмешательства проводят по срочным или экстренным показаниям. Около 43% первичных больных поступают в состоянии стеноза 1–2-й степеней, 10% – с явлениями стеноза 2–3-й степеней. Такие дети требуют экстренного или срочного оперативного вмешательства.

В отделении оториноларингологии РДКБ удаление папиллом гортани и трахеи происходит при помощи микрохирургиче-

ского инструментария с использованием холодноплазменной коблации аппаратом Coblator II, микродебридера (шейвер) под контролем ригидного эндоскопа, а также при помощи CO_2 -лазера под контролем микроскопа.

В последние годы проведены многочисленные исследования, которые доказали, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и/или фаринголарингеальный рефлюкс (ФЛР) обнаружили у 100% больных ЮРП [12]. Поэтому в терапию всех пациентов с ЮРП следует добавлять терапию, направленную на нивелирование симптомов ГЭРБ/ФЛР.

Для лечения ЮРП применялось множество иммуностимулирующих, иммуномодулирующих, противовирусных препаратов. Мы выделяем несколько, на наш взгляд, наиболее эффективных.

Рекомбинантный ИФН- α

ИФН- α -2а – высокоочищенный белок, содержащий 165 аминокислот, с молекулярной массой около 19 000 Дальтон. Обладает свойствами природных ИФН- α человека. С 1980-х гг. ИФН используется в качестве наиболее распространенной адъювантной терапии при ЮРП. V. Gerein и соавт. [13] сообщили о снижении чувствительности к терапии ИФН у пациентов с ВПЧ 11 типа по сравнению с пациентами с ВПЧ 6 типа [14]. Дает положительный результат в 70% случаев и является препаратом выбора при лечении ЮРП в РФ. Однако выраженный положительный эффект на фоне интерферонотерапии наблюдается только в первые 6–12 месяцев заболевания на начальной стадии заболевания.

Препараты рекомбинантного ИФН- α вводят внутримышечно или подкожно из расчета 100–150 тыс. МЕ на кг массы тела (но не более 3 млн МЕ) на инъекцию. Наиболее частым побочным эффектом инъекционных форм препаратов ИФН является гриппоподобный синдром и кратковременная лихорадочная реакция (от субфебрильных цифр до 39 °C и выше), которая обычно проявляется через несколько часов после первых 5–7 инъекций [15].

Иммуномакс

В последнее время хорошо себя зарекомендовал в противорецидивной терапии ЮРП отечественный препарат Иммуномакс, который относится к группе иммуномодуляторов и представляет собой кислый пептидогликан массой 1000–4000 ЕД.

По механизму действия Иммуномакс – TLR-4-агонист, он способен активировать гены сигнальных путей TLR-3, TLR-4, TLR-9, RIG-I (retinoic acid-inducible gene-1). Роль Иммуномакса в активации генов *RIG-I* очень важна, поскольку RIG, являясь продуктом гена человека *DDX58*, участвует в антивирусном ответе системы врожденного иммунитета организма путем распознавания вирусного антигена. RIG-I распознает 5'-трифосфорилированные одноцепочечные РНК, двухцепочечные РНК и короткие фрагменты двухцепочечных РНК, участвует в запуске антивирусного клеточного ответа [11].

Начиная с августа 2019 г. в ЛОР-отделении РДКБ Иммуномакс получили 40 пациентов. У всех на фоне терапии был отмечен выраженный положительный результат. У 12 больных в настоящее время отмечена клиничко-эндоскопическая ремиссия с элиминацией вируса из слизистой оболочки гортани, что мы определяли путем проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) к ВПЧ. Наблюдение за остальными пациентами продолжается.

Благодаря выраженным противовоспалительному, антипролиферативному действиям препарата, у 2 пациентов удалось избежать наложения трахеостомы! У всех пациентов наблюдается увеличение межгоспитальных промежутков в 1,5–2 раза, что ведет за собой меньшее число оперативных вмешательств, и как следствие, меньшее число госпитализаций.

Курс лечения составляет 6 инъекций, в отличие от многомесячного регулярного введения препаратов ИФН. Использование препарата также может быть показано для лечения пациентов, имеющих противопоказания для введения препаратов ИФН, такие как аллергические реакции, выраженный в течение длительного периода гриппоподобный синдром, эпилепсия, органическое поражение центральной нервной системы.

Клинический случай 1

Пациентка В., больна с 3 месяцев. В возрасте 7 месяцев диагностирован папилломатоз гортани (ПГ). Впервые поступила в РДКБ в декабре 2019 г. в тяжелом состоянии с явлениями стеноза 2–3-й ст.

В связи с формированием хронического инфильтративно-рубцового стеноза гортани на фоне массивного роста папиллом (рис. 5) после эндохирургического вмешательства с удалением папиллом дважды проводилась продленная назотрахеальная интубация в течение 2–3 суток с целью стентирования дыхательного просвета в послеоперационном периоде. По данным ПЦР – ВПЧ 11 тип.

В качестве противорецидивного лечения получала ИФН- α -2а (Реаферон) 1 000 000 МЕ подкожно, ежедневно 1 месяц, затем – 3 раза в неделю в течение 1 года. Иммуномакс внутримышечно 50 ЕД №6, 4 курса.

Зафиксирована клиничко-эндоскопическая ремиссия с элиминацией вируса в слизистой оболочке гортани (рис. 6).

Цидофовир

Цидофовир – аналог цитозинового нуклеотида, который, как известно, обладает значительной противовирусной активностью

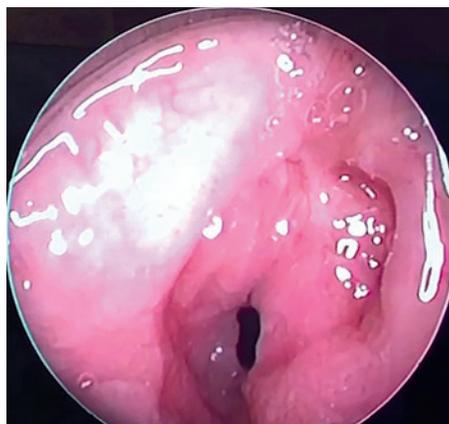


Рис. 5. Эндоскопическая картина гортани при формировании хронического инфильтративно-рубцового стеноза на фоне массивного роста папиллом (до лечения)

Fig. 5. Endoscopic picture of the larynx during the formation of chronic infiltrative cicatricial stenosis against the background of massive papilloma growth (before treatment)



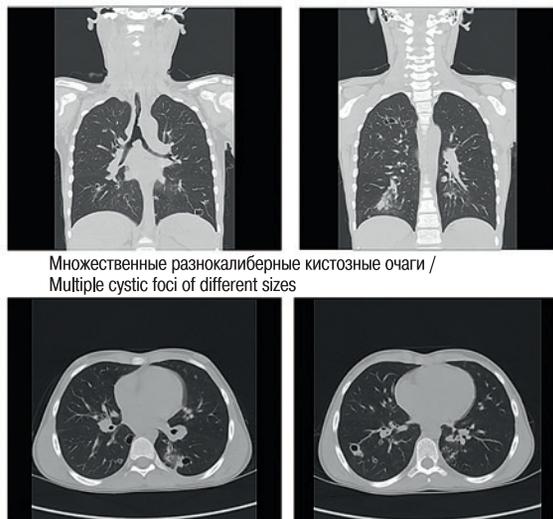
Рис. 6. Эндоскопическая картина гортани после комплексного лечения с применением препарата Иммуномакс

Fig. 6. Endoscopic picture of the larynx after complex treatment with Immunomax

в отношении различных вирусов герпеса. Противовирусный эффект цидофовира связан с его взаимодействием с ДНК-полимеразой вируса. Это противовирусный препарат широкого спектра действия, проявляющий активность в отношении вируса простого герпеса-1 (ВПГ-1), ТК-негативного ВПГ-1, ВПГ-2, вирусов Varicella Zoster, Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вирусов герпеса человека 6-го и 8-го типов, аденовирусов человека, вируса оспы, гепадна- и паповавирусов (к чьей группе относятся типы ВПЧ).

FDA (Food and Drug Administration) одобрило цидофовир для лечения цитомегаловирусного ретинита у пациентов с приобретенным иммунодефицитом [16]. Первое применение цидофовира для лечения ЮРП было описано R. Snoeck и соавт. [17] в 1996 г. В их в исследовании 8 из 11, в основном взрослых пациентов, показали отличные результаты. В 2000 г. S.M. Pransky и соавт. [18] наблюдали за 11 детьми с ЮРП, получавшими эндоларингеальное введение цидофовира в течение 6 лет, и определили, что у 5 пациентов средние показатели тяжести по шкале DERKAY снизились с 17,8 до 4,0 и больше не требуется введения цидофовира [19].

Подслизистое введение цидофовира, по данным зарубежных исследователей, наиболее эффективно проводить в область роста папиллом после их удаления в дозе 3,75–7 мг/мл. Кратность введения – 6 инъекций с интервалом от 2 недель



Множественные разнокалиберные кистозные очаги /
Multiple cystic foci of different sizes

Рис. 7. КТ грудной клетки ребенка с папилломатозом легких. Папилломатозные конгломераты на уровне бифуркации и в главных бронхах, инфильтративные очаги до 2–3 мм, кистозные очаги от 3 до 12 мм, изолированные и сливные расположены иррегулярно диффузно

Fig. 7. Chest CT scan of a child with lung papillomatosis. Papillomatous conglomerates at the bifurcation level and in the main bronchi, infiltrative foci up to 2-3 mm, cystic foci from 3 to 12 mm, isolated and confluent, located irregularly, diffusely

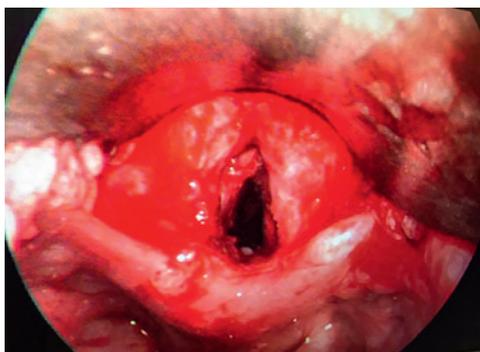


Рис. 8. Удовлетворительный просвет гортани после операции – прямой ларингоскопии с удалением папиллом

Fig. 8. Satisfactory laryngeal lumen after surgery – direct laryngoscopy with removal of papillomas

до 2 месяцев, что обеспечит постоянное поддержание концентрации препарата в месте введения.

В ЛОР-отделении РДКБ пролечены 10 пациентов, 8 из которых вышли в стойкую ремиссию, которая длится уже более 5 лет. Препарат вводился эндоларингеально в дозе 3,75 мг/мл с интервалом в 2 месяца из-за удаленности места жительства наших пациентов от Москвы.

Бевацизумаб

Бевацизумаб – гиперхимерное моноклональное антитело, гуманизированное рекомбинантное, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов VEGF (vascular endothelial growth factor) и нейтрализует его.

Бевацизумаб ингибирует связывание VEGF с его рецепторами 1 и 2 типов (Flt-1 KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли [16].

Бевацизумаб содержит полностью человеческие каркасные участки с определяющими комплементарность участками гиперхимерного антитела мыши, которые связываются с VEGF. Бевацизумаб получают по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в системе для экспрессии представленной клетками яичников китайского хомячка. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149 000 Дальтон.

В 2009 г. бевацизумаб был применен в США для лечения ЮПП у взрослых S.M. Zeitels и соавт. [20, 21], с 2010 г. он используется у детей.

Бевацизумаб в основном используется путем эндоларингеального подслизистого введения в место роста папиллом, однако при агрессивном течении заболевания с распространением патологического процесса на трахею, бронхи и легкие препарат используется внутривенно с положительным эффектом, по данным некоторых авторов. Так, Rachbar и соавт. показали сильную экспрессию VEGF-A в эпителии папиллом у пациентов с ЮПП, а также экспрессию РНК-мессенджеров VEGFR-1 и VEGFR-2 в нижележащих эндотелиальных клетках сосудов. В пилотном исследовании и последующем проспективном исследовании S.M. Zeitels и соавт. показали хорошие результаты при использовании бевацизумаба у взрослых и детей. Эндоларингеально бевацизумаб вводится в дозе 2,5–10 мг/мл с интервалом от 2 до 4 недель. При системном введении препарата доза составляет 5–10 мг/кг массы тела с таким же интервалом введения.

Поскольку препарат действует на VEGF, одним из частых и грозных осложнений являются кровотечения. Поэтому после инфузии нежелательно проведение хирургического вмешательства в течение 28 дней.

На момент декабря 2021 г. в отделении оториноларингологии РДКБ лечение препаратом бевацизумаб (Авегра) получили уже 9 детей.

До 2021 г. публикаций и данных об использовании бевацизумаба при папилломатозе гортани и трахеи в РФ не было.

Клинический случай

Пациентка Г. Девочка больна с первого года жизни. По поводу ПГ была обследована и получала лечение. К 2021 г. по поводу ПГ оперирована, всего более 70 раз. В связи с ухудшением состояния и формирования рубцового стеноза гортани в 2009 г. наложена трахеостома.

Получала длительными курсами препараты ИФН-α. Несмотря на проводимую терапию, патологический процесс распространился на трахею, бронхи и легкие. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 2019 г. диагностирован папилломатоз легких (рис. 7).

Было проведено 3 этапа вакцинации вакциной Гардасил. Ребенок проходил лечение в ЛОР-отделении РДКБ каждые 2–3 месяца с хирургическим лечением. В марте 2020 г. при эндоскопии гортани была в очередной раз констатирована полная обтурация всех отделов гортани папилломами (видео 1), а также значительное поражение трахеи папилломами с обтурацией обоих главных бронхов (видео 2). После длительной операции удалось восстановить просвет гортани (рис. 8, видео 3), трахеи и бронхов (видео 4).

Однако, несмотря на хорошо проведенную операцию, через 2–3 месяца эндоскопическая картина гортани (рис. 9, видео 5), а также трахеи и бронхов (видео 6) была идентична предыдущей до операции. Результата не было видно, рост папиллом прогрессировал. Очередная операция каждые 2–3 месяца приводила к тому, что при прямой ларингоскопии было видно тотальное поражение гортани (видео 7).

В 2020–2021 гг. к терапии был добавлен Иммуномакс. По данным КТ органов грудной клетки от 10.06.2021, отмечалась отрицательная динамика в течении патологического процесса. Учитывая тяжелое течение заболевания, отсутствие эффекта от проводимой терапии, распространение процесса на бронхи и легкие, после проведения консилиума по решению ВК (рис. 10) в августе 2021 г. начата инфузия бевацезумаба (Авегра) по жизненным показаниям «off-label» в дозе 5 мг/кг.

После двух курсов БЕЗ хирургического вмешательства! была проведена фиброларингоскопия под местной анестезией (м/а) (видео 8) – отмечался практически полный регресс



Рис. 9. Эндоскопическая картина гортани и бифуркации трахеи до лечения Бевацизумабом

Fig. 9. Endoscopic picture of the larynx and tracheal bifurcation before treatment with Bevacizumab

заболевания: папилломы в гортани практически отсутствовали, наблюдалась выраженная положительная динамика. При фибротрахеоскопии через трахеостомическую трубку под

ПРОТОКОЛ КОНСИЛИУМА ВРАЧЕЙ

от 03.08.2021

«О назначении пациенту по жизненным показаниям лекарственного препарата, изделия медицинского назначения в случае нетипичного течения болезни и/или сочетанной патологии, при назначении комбинации лекарственных средств, индивидуальной непереносимости лекарственных средств, по торговому наименованию, в том числе при оказании экстренной или неотложной медицинской помощи»

Консилиум врачей в составе: зам. главного врача по медицинской части Усачёва Е.Л., клинического фармаколога Костылева М.Н., зав. отделением Хирургическое отоларингологическое отделение Пряников П.Д., лечащего врача Сидоренко С.И., рассмотрел вопрос о необходимости назначения лекарственного препарата/комбинации лекарственных средств авастин (бевацезумаб) изделия медицинского назначения по жизненным показаниям при оказании экстренной/неотложной помощи пациенту/тке [REDACTED] Наталья [REDACTED] 21.08.2007, Рецидивирующий папилломатоз гортани, трахеи, бронхов, легких.

Ребенок болен с первого года жизни. По поводу данного заболевания - папилломатоз гортани, обследована и получала лечение по месту жительства. Неоднократно оперировалась - оперативные вмешательства - 7 раз по м/ж. В ЛОР-отделении наблюдается с августа 2009 года. В связи с ухудшением состояния и формирования рубцового стеноза гортани наложена трахеостома. Получала курсами препараты альфа-интерферона, однако эффект умеренный. За последние 2 года межоперационные промежутки не превышают 2 месяца. В соответствии с определенной чувствительностью с июня 2020 начала получать реаферон 3 млн МЕ, прошла 3 этапа вакцинации вакциной Гардасил по м/ж. В 2020–2021 гг к терапии добавлен иммуномакс, ЧЛОК. По данным КТ органов грудной клетки от 10/06/21 отмечается отрицательная динамика в течении патологического процесса.

В течении последних 5 лет в странах Европы, США, Южной Америки для лечения рецидивирующего папилломатоза гортани используется препарат бевацезумаб. Массачусетская больница заболеваний головы и шеи (Massachusetts Eye and Ear, Christopher Hartik) опубликовала данные о внутривенном введении бевацезумаба при агрессивном течении папилломатоза у 20 детей. Arch Argent Pediatr 2019, Guestras G. et al. опубликовал статью о внутривенном введении бевацезумаба при распространенных формах респираторного папилломатоза. В Университетской клинике Degli Studi di Genova prof. Peretti G. активно используют авастин для лечения папилломатоза гортани в форме эндоларингеального и внутривенного введения.

Учитывая тяжелое течение заболевания, отсутствие эффекта от проводимой терапии планируется назначение бевацезумаба по жизненным показаниям.

Консилиум пришел к выводу, что наблюдающееся прогрессирование заболевания может создать угрозу жизни пациента, а возможности стандартной (предшествующей) терапии многократные курсы препаратов рекомбинантного альфа-интерферона без выраженного эффекта к настоящему моменту исчерпаны.

Учитывая тяжелое состояние пациента, неэффективность предшествующей терапии и наличие данных об эффективности применения препарата/комбинации лекарственных средств авастин (бевацезумаб), изделия медицинского назначения у детей с диагнозом Рецидивирующий папилломатоз гортани, трахеи, бронхов, легких, консилиум врачей решил рекомендовать применение препарата авастин (бевацезумаб) по схеме: '5 мг/кг в/в (185мг) однократно, для одной инфузии требуется 2 флакона по 100мг', изделия медицинского назначения пациенту [REDACTED] Наталья [REDACTED] по жизненным показаниям при оказании экстренной/неотложной помощи.

Рис. 10. Протокол заседания врачебной комиссии и консилиума по назначению препарата Бевацизумаб («Авегра») off-label

Fig. 10. Minutes of the meeting of the medical commission and the multidisciplinary team meeting on the prescription of the drug Bevacizumab («Avegra») off-label

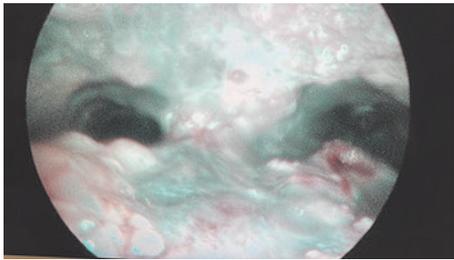


Рис. 11. Эндоскопическая картина бифуркации трахеи в режиме NBI после 2-х курсов Бевацизумаба

Fig. 11. Endoscopic picture of tracheal bifurcation in NBI mode after 2 courses of Bevacizumab

местной анестезией (видео 9) отмечался практически полный регресс заболевания: папилломы в трахее и бронхах в единичном количестве, практически отсутствовали, наблюдалась выраженная положительная динамика (рис. 11). В процессе инфузии и после побочных эффектов не наблюдалось.

Мы расцениваем действие бевацизумаба как крайне высокоэффективное лечение у пациентов с тяжелой формой поражения дыхательных путей папилломами.

Заключение

Подходы к лечению ЮРП являются очень важной дискуссионной проблемой во всем мире. В отделе оториноларингологии РДКБ мы отдаем предпочтение комбинированному подходу к лечению, который позволяет восстановить просвет дыхательных путей за счет хирургического метода и применить консервативную противорецидивную терапию, направленную на звенья патогенеза ЮРП, позволяющие улучшить работу иммунной системы для подавления репликации и элиминации ВПЧ.

Оценка результатов лечения представляет определенные трудности из-за особенностей течения РП: в процессе течения ЮРП могут наступать как длительные ремиссии, так и периоды бурного роста. Это связано с персистенцией вируса в организме и возможностью течения болезни в латентной форме длительное время.

В целом, у 73% больных, используя комплексную терапию, нам удается достичь хороших результатов, что по классификации проф. Д.Г. Черешкина подразумевает ремиссию от 1 года и более.

Сотрудники ЛОР-отделения РДКБ планируют дальше использовать современные методы хирургического лечения папилломатоза в комбинации с консервативной терапией, особенно уделяя внимание такому важному препарату, как бевацизумаб для лечения самых тяжелых детей с папилломатозом гортани, трахеи, бронхов и легких.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яблонский С.В., Сидоренко С.И., Васильева Н.И. Особенности дифференциальной диагностики, клиники и методов лечения папилломатоза легких и изолированного папилломатоза трахеи у детей (Детская больница). 2001;4(6):25. [Yablonsky S.V., Sidorenko S.I., Vasilyeva

N.I. Features of differential diagnosis, clinical picture and methods of treatment of pulmonary papillomatosis and isolated tracheal papillomatosis in children (Detskaya bol'nica). 2001; 4 (6): 25. [In Russ.].

2. Carvalho C.M., Huot L., Charlois A.L., Khalfallah S.A., Chapuis F. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients. *Acta Otolaryngol.* 2009;129 (4):462–470.

3. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Папилломатоз гортани: современное состояние проблемы. *Вестн. оториноларингологии.* 2013;2:79–85. [Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Laryngeal papillomatosis: current state of the problem. *Vestnik otorinolaringologii.* 2013; 2: 79–85. [In Russ.].

4. Derkay C.S., Volsky P.G., Rosen C.A., et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis *Laryngoscope.* 2013;123(3):705–712. Doi: 10.1002/lary.23673.

5. Abramson A.L., Levy A.S., Hirschfield L.S. The pathologic and thermal effects of gold vapour laser photodynamic therapy on the larynx. *Experimental study. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990;116(6):687–691.

6. Bell R., Hong W.K., Itri L.M., et al. The use of cis-retinoic acid in recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: a randomized pilot study. *Am. J. Otolaryngol.* 1988;9(4):161–4.

7. Gabbott M., Cossart Y.E., Kan A., et al. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile – onset recurrent respiratory papillomatosis. *J. Clin. Microbiol.* 1997;35(12):3098–03.

8. Rimell F.L., Shoemaker D.L., Pou A.M., et al. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. *Laryngoscope.* 1997;107(7):915–8.

9. Mounts P., Kashima H. Association of human papillomavirus subtype and clinical course in respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 1984;94(1): 28–33.

10. Сидоренко С.И. Препараты интерферона и его индукторы в комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза. 2001. С. 17–28. [Sidorenko S.I. Interferon preparations and its inducers in the complex therapy of juvenile respiratory papillomatosis. 2001. P. 17–28. [In Russ.].

11. Гризингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. *Доктор.Ру.* 2021;20(6):81–2. [Grizinger O.A., Radzinsky V.E. Human papillomavirus: pathogenesis and correction of immune disorders. *Doktor.Ru.* 2021;20(6):81–2. [In Russ.].

12. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс у детей с хронической патологией гортани. *Вестн. оториноларингологии.* 2008;2. [Soldatskiy Yu.L., Onufrieva E.K., Pogossova I.E., et al. Gastroesophageal reflux disease and pharyngolaryngeal reflux in children with chronic laryngeal pathology. *Vestnik otorinolaringologii.* 2008; 2. [In Russ.].

13. Gerein V., Rastorguev E., Gerein J., et al. Use of interferon-alpha in recurrent respiratory papillomatosis: 20-year follow-up. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2005;114:463–71.

14. Tomohiro Katsuta X., Yusuke Miyaji, Paul A. Offit, Kristen A. Feemster. Treatment With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine for Juvenile - Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: Case Report and Review of the Literature *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2017;6(4):380–5.

15. Солдатский Ю.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз. *Вопросы современной педиатрии.* 2007;6(1):73. [Soldatskiy Yu.L. Recurrent respiratory papillomatosis. *Vopr. Sovrem. Pediatr.* 2007;6(1):73 [In Russ.].

16. Rogers D.J., Ojha S., Maurer R., et al. Epi Use of Adjuvant Intralesional Bevacizumab for Aggressive Respiratory Papillomatosis in Children. *JAMA/ Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;139(5):497.

17. Snoeck R., Wellens W., Desloovere C., et al. Treatment of severe recurrent laryngeal papillomatosis by local injections of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine (cidofovir). In: *Programs and Abstracts of*

- the Ninth International Conference on Antiviral Research; May 19–24, 1996; Fukushima, Japan.
18. Pransky S.M., Albright J.T., Magit A.E. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope*. 2003;113(9):1583–7.
 19. Pransky S.M., Brewster D.F., Magit A.E., Kearns D.B. Clinical update on 10 children treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2000;126(10):1239–43.
 20. Zeitels S.M., Lopez-Guerra G., Burns J.A., et al. Microlaryngoscopic and office-based injection of bevacizumab (Avastin) to enhance 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis. *Ann. Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2009;201:1–13.
 21. Zeitels S.M., Barbu A.M., Landau-Zemer T., et al. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann. Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120(10):627–34.

Поступила 29.10.2021

Получены положительные рецензии 30.11.2021

Принята в печать 01.12.2021

Received 29.10.2021

Positive reviews received 30.11.2021

Accepted 01.12.2021

Вклад авторов: И.В. Решетов, А.В. Лопатин, С.И. Сидоренко, П.Д. Пряников – концепция и дизайн исследования. Е.А. Путилина, Е.Л. Усачева – обеспечение лекарственной базы, проведение консилиумов, врачебной комиссии. А.Н. Наседкин, П.Д. Пряников, С.И. Сидоренко – предоставление материала. М.Н. Костылева, Н.И. Пономарева – сбор и обработка материалов по медикаментозному лечению. П.Д. Пряников, С.И. Сидоренко, М.О. Сагатыян, А.Ю. Миронов, Н.А. Язева – сбор и обработка материала, предоставление материалов, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста.

Contribution of the authors: I.V. Reshetov, A.V. Lopatin, S.I. Sidorenko, P.D. Pryanikov – concept and design of the study. E.A. Putilina, E.L. Usacheva – providing of drug usage, multidisciplinary team meetings, providing «offtable» use. A.N. Nasedkin, P.D. Pryanikov, S.I. Sidorenko – material provision. M.N. Kostyleva, N.I. Ponomareva – collection and processing of the medical treatment data. P.D. Pryanikov, S.I. Sidorenko, M.O. Sagatelyan, A.Yu. Mironov, N.A. Yazeva – collection and processing of the material, material provision, statistical data processing, writing and editing of text.

Информация об авторах:

Сидоренко Светлана Ивановна – к.м.н., врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, Академик РАН, заведующий кафедрой пластической хирургии Клинического центра им. И.М. Сеченова, директор клиники онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии, Москва, Россия.

Лопатин Андрей Вячеславович – д.м.н., профессор, руководитель клиники «Хирургия органов головы и шеи» РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

Путилина Екатерина Александровна – главный врач ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

Наседкин Алексей Николаевич – д.м.н., профессор ЛОР кафедры ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Усачева Елена Леонидовна – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

Сагатыян Маргарита Ованесовна – к.м.н., врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

Миронов Александр Юрьевич – врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия; e-mail: Alex_miron@mail.ru.

Костылева Мария Николаевна – к.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

Пономарева Наталья Игоревна – к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии №2 ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

Язева Надежда Александровна – врач-стажер отделения оториноларингологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

Пряников Павел Дмитриевич – к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия; e-mail: Pryanikovpd@yandex.ru.

Information about the authors:

Sidorenko Svetlana Ivanovna – Candidate of Medical Sciences, Otorhinolaryngologist, ENT Department of Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

Reshetov Igor Vladimirovich – D.Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Plastic Surgery of the I.M. Sechenov Clinical Center, Head of the Oncology, Reconstructive Plastic Surgery and Radiology Clinic, Moscow, Russia.

Lopatin Andrey Vyacheslavovich – D.Sc. in Medicine, Professor, Chief of Head and Neck Clinic, Head of the Department of Maxillofacial Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

Putilina Ekaterina Aleksandrovna – Chief Physician, Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

Nasedkin Alexey Nikolaevich – D.Sc. in Medicine, Professor of ENT of the Department of MONIKI (MRSCRI) named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia.

Usacheva Elena Leonidovna – D.Sc. in Medicine, Deputy Chief Physician for Medical Affairs of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

Sagatelyan Margarita Ovanesovna – Candidate of Medical Sciences, Otorhinolaryngologist, ENT Department of Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

Mironov Alexander Yuryevich – MD, Otorhinolaryngologist, ENT Department of Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: Alex_miron@mail.ru.

Kostyleva Maria Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

Natalia Igorevna Ponomareva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy No. 2 of the Russian

Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

Yazeva Nadezhda Aleksandrovna – MD, trainee doctor of the ENT Department of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

Pryanikov Pavel Dmitrievich – Candidate of Medical Sciences, Head of the ENT Department of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNRMU (RNIMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: Pryanikovpd@yandex.ru.

Видео 1. Полная obturация всех отделов гортани папилломами

Video 1. Complete obturation of all parts of the larynx with papillomas

Видео 2. Значительное поражение трахеи папилломами с obturацией обоих главных бронхов
Video 2. Significant spread of papillomas in trachea with obstruction of both main bronchi

Видео 3. Удовлетворительный просвет гортани после операции – прямой ларингоскопии с удалением папиллом

Video 3. Satisfactory laryngeal lumen after surgery – direct laryngoscopy with removal of papillomas

Видео 4. Удовлетворительный просвет трахеи и бронхов после операции – эндоскопической нижней ригидной трахеобронхоскопии с удалением папиллом
Video 4. Satisfactory lumen of the trachea and bronchi after surgery – endoscopic inferior rigid tracheobronchoscopy with removal of papillomas

Видео 5. Полная obturация всех отделов гортани папилломами через 2 мес. после операции
Video 5. Complete obturation of all parts of the larynx with papillomas, 2 months after the operation

Видео 6. Значительное поражение трахеи папилломами с obturацией обоих главных бронхов через 2 мес. после предыдущей операции
Video 6. Significant spread of the papillomas in trachea with obstruction of both main bronchi, 2 months after the previous operation

Видео 7. Тотальное поражение всех отделов гортани папилломами очередной раз через 2 мес. после операции
Video 7. Recurrent total spread of papillomas throughout the larynx, 2 months after the operation

Видео 8. Фиброларингоскопия под м/а после 2-х курсов Бевацизумаба («Авегра») – отмечается практически полный регресс заболевания – папилломы в гортани практически отсутствуют. Выраженная положительная динамика
Video 8. Fibrolaryngoscopy under l/a after 2 courses of Bevacizumab (“Avegra”) – an almost complete regression of the disease is noted – there are practically no papillomas in the larynx. Expressed positive dynamics

Видео 9. Фибротрахеоскопия через трахеостомическую трубку под м/а после 2-х курсов Бевацизумаба («Авегра») – отмечается практически полный регресс заболевания – папилломы в трахее и бронхах в единичном количестве, практически отсутствуют. Выраженная положительная динамика
Video 9. Fibrotracheoscopy through a tracheostomy tube under l/a after 2 courses of Bevacizumab (“Avegra”) – an almost complete regression of the disease is noted – few solitary papillomas in the trachea and bronchi. Expressed positive dynamics

ССЫЛКА НА ВИДЕО:

