

но которым в ткани больных папилломатозом гортани вирус может либо отсутствовать, либо определяться в небольшом проценте случаев, а частота вирус-позитивных находок при хронической патологии миндалин составляет до 70 % [1, 3].

Преобладающими типами ВПЧ, выявляемыми в группах больных с патологией гортани, были 6 и 11. В группе больных РГ ВПЧ 16 и 18 типов обнаружены лишь в единичных случаях, в то время как у больных хроническими заболеваниями миндалин идентифицированы только эти типы вируса. В контрольной группе были выявлены 4 типа вируса папилломы: 6, 11, 31, 33.

Для выявления риска развития злокачественной патологии группа больных РГ была подразделена на две подгруппы: ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных. При сопоставлении частоты инфицирования в сформированных подгруппах с таковой в контрольной группе риск развития рака для вирус-позитивных больных составил $OR = 3,81$ ($CI_{95} \% 1,01-16,8$).

При сопоставлении частоты детекции и спектра инфицированности ВПЧ с таким клинически значимым параметром, как стадия заболевания было отмечено, что при равном уровне инфицированности больных со II и III стадией опухолевого процесса спектр выявленных у больных с III стадией типов ВПЧ был шире (ВПЧ 6, 11, 33, 16 и 18 типов) по сравнению с таковым у больных со II стадией (ВПЧ 6, 11 и 31 типов). При оценке уровня общей и безрецидивной выживаемости у вирус-позитивных и вирус-негативных больных РГ были получены следующие результаты: повышение сроков безрецидивной выживаемости у ВПЧ-позитивных больных, отсутствие рецидивирования у больных-носителей ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов. В последние годы в литературе все чаще обсуждается подобный феномен, однако аргументированного объяснения ему пока не находят. В числе прочих высказывается предположение о возможности стимуляции Т-клеточного звена иммунитета, повышение которого влияет на сроки безрецидивной выживаемости ВПЧ-позитивных больных [4, 5, 6]. Возможно, подобное предположение справедливо и в отношении ВПЧ-позитивных больных карциномой миндалин. Корреляционный анализ, проведенный для выявления связи между

вирусом папилломы человека и клинико-морфологическими параметрами в группах больных предопухолевыми заболеваниями гортани, миндалин и РГ, положительных результатов не показал. С целью выявления факторов риска развития рака гортани нами был проведен первый этап регрессионного анализа с включением вирус-генетических и клинико-морфологических параметров заболевания. В результате было показано, что такие факторы, как инфицирование эпителия гортани вирусом папилломы 6 типа и возраст пациента являются одними из определяющих в процессе инициации злокачественного процесса слизистой оболочки гортани.

Выводы

Показаны статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в уровне инфицированности ВПЧ, по сравнению с данным показателем в контрольной группе, для групп больных хроническими заболеваниями миндалин и раком гортани. Спектр вирусов папилломы человека, инфицирующих эпителий гортани, находился во взаимосвязи со стадией злокачественного процесса: на III стадии развития рака гортани зарегистрирован более широкий диапазон по сравнению с таковым у больных со II стадией заболевания. Анализ общей и безрецидивной выживаемости у ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных больных РГ показал повышение сроков безрецидивной выживаемости у ВПЧ-позитивных больных и отсутствие рецидивирования у больных-носителей ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. High incident of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan / Li-A. Lee [et al.] // *Laryngoscope*. — 2007. — Vol. 118. — P. 50–55.
2. Hobbs, C. G. Human papillomavirus infection in the etiology of laryngeal carcinoma / C. G. Hobbs, M. A. Birchall // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck surg*. — 2004. — Vol. 12. — P. 88–92.
3. Dahistrand, H. M. Presence and influence of human papillomaviruses (HPV) in tonsillar cancer / H. M. Dahistrand, T. Dalianis // *Adv Can Res*. — 2005. — Vol. 93. — P. 59–89.
4. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis / P. M. Weinberger [et al.] // *J Clin Oncol*. — 2006. — Vol. 24. — P. 736–747.
5. Human papillomavirus infection and epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal squamous cell carcinoma / G. Almadory [et al.] // *Clin Cancer Res*. — 2001. — Vol. 7. — P. 3988–3993.
6. Some etio-pathogenetic factors in laryngeal carcinogenesis / J. Sugar, I. Vereczkey, J. Toth // *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. — 1996. — Vol. 15. — P. 195–199.

УДК 616.22-002.-036.12-006.52-07-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ И РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА

И. Д. Шляга, В. П. Ситников, Д. Д. Редько, Г. И. Вергейчик,
Е. С. Ядченко, О. А. Сердюкова, Н. Н. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены вопросы диагностики и лечения пациентов с рецидивирующим папилломатозом гортани, с единичными папилломами на фоне хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) и различными формами ХГЛ с современных позиций.

Предложены наиболее оптимальные схемы лечения рецидивирующего папилломатоза гортани.

Ключевые слова: папилломатоз, ларингит, вирус папилломы человека (ВПЧ), единичная папиллома.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH PAPILLOMATOSIS OF LARYNX AND VARIOUS FORMS OF CHRONIC HYPERPLASTIC LARYNGITIS

I. D. Shlyaga, V. P. Sitnikov, D. D. Redko, G. I. Vergeyichik,
E. S. Yadchenko, O. A. Serdyukova, N. N. Novikova

Gomel State Medical University

In the article the questions of diagnostics and treatment of patients with recurrent papillomatosis of larynx, singular papillomas and various forms of chronic hyperplastic laryngitis from the present-day view-points have been presented. The most optimal schemes of treatment for recurrent papillomatosis of larynx were suggested.

Key words: papillomatosis, laryngitis, human papillomavirus (HPV), singular papilloma.

Введение

Папилломатоз гортани на сегодняшний день представляет собой одну из серьезнейших проблем оториноларингологии. Папиллома гортани является доброкачественной опухолью и развивается из плоского или переходного эпителия. В этиопатогенезе заболевания основное значение имеет инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) (в основном, 6 и 11 типы), а рецидивирование папиллом связывают с наличием латентной инфекции в морфологически здоровой ткани рядом с папилломами, что подтверждено обнаружением ВПЧ в неизмененном эпителии [4]. Доказано, что вирус длительно может существовать латентно, не вызывая роста папиллом, а активизация процесса может быть спровоцирована угнетением иммунной системы вследствие различных причин: сопутствующие заболевания, инфекции, травмы, стрессы и пр.

По литературным данным, рецидивирующий папилломатоз и единичная папиллома среди доброкачественных опухолей составляют от 20 до 57,5 % [1]. Респираторный папилломатоз вызывается в основном (в 80–100 %) случаев папилломавирусом 11 (реже 6) типа [3]. Это — вирусы с онкогенной ДНК, стимулирующие пролиферацию эпителиальных клеток базального слоя слизистой оболочки дыхательных путей с образованием папилломатозных разрастаний. Папилломатоз гортани встречается как у взрослых, так и у детей первых лет жизни.

Клинически пациенты отмечают охриплость различной степени, вплоть до афонии, может быть кашель, одышка. Прогрессирующий рост множественных папиллом гортани зачастую приводит к развитию стеноза гортани III–IV ст.

В плане диагностики выполняется фиброларингоскопия, видеоларингоскопия, прямая микроларингоскопия, гистологическое, иммунологиче-

ское и молекулярное исследование биоптата с применением методов ПЦР или гибридизация in situ, компьютерная томография.

Лечение папилломатоза гортани преимущественно комбинированное. Различают эндоларингеальные и экстраларингеальные способы удаления папилломатозных образований.

Внутригортанные способы удаления папиллом в настоящее время предпочтительнее (прямая микроларингоскопия и эндоларингеальная микрохирургия), однако сохраняется высокая частота рецидивирования процесса.

Наряду с проведением хирургического лечения проводится консервативная терапия, в частности, длительные курсы противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Цель работы: изучить структуру заболеваемости, частоту встречаемости, установить особенности течения, частоту осложнений, а также провести оценку эффективности лечения пациентов с папилломатозом гортани и хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ) в условиях стационара у жителей Гомельской области.

Материалы и методы

За последние 4 года в возрасте от 17 до 81 года (2006–2009 гг.) в клинике Гомельского государственного медицинского университета проведено лечение 255 пациентов с различными формами ХГЛ, единичными папилломами, выявленных на фоне ХГЛ и рецидивирующим папилломатозом гортани. Единичная папиллома гортани на фоне ХГЛ выявлена у 33 (13 %) пациентов, распространенный папилломатоз — у 13 (5 %) пациентов, различные формы ХГЛ — у 209 (82 %) больных. Из них мужчин было 201, женщин — 54.

Установлена связь заболеваемости ХГЛ с возрастом пациентов (таблица 1).

Таблица 1 — Связь заболеваемости ХГЛ с возрастом пациентов

Возраст пациента, лет	ХГЛ	Единичная папиллома	Распространенный папилломатоз	Всего
16–20	1	2	1	4
21–30	8	1	2	11
31–40	16	4	4	32
41–50	48	8	5	61
51–60	66	10	4	80
61–70	48	3	1	52
Старше 70	13	2	—	15

Всем больным проводились стандартные методы исследования: общий анализ крови и мочи, уровень глюкозы крови, RW, ЭКГ, фиброларингоскопия, видеоларингостробоскопия и по показаниям — консультации врачей-специалистов (иммунологов, онкологов, бактериологов и пр.), компьютерная и (или) магнитно-резонансная томография, иммунологическое, микологическое и гистологическое исследования, молекулярно-генетическое исследование соскобов с применением методов ПЦР или гибридизация *in situ*. 7 пациентам из группы больных с рецидивирующим папилломатозом гортани проведен анализ показателей системы антиинфекционной резистентности: обследование включало определение фенотипа циркулирующих в крови лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD25+, HLA-DR) методом проточной цитофлуориметрии. На данный момент нами отображено 36 образцов из гортани пациентов с ХГЛ и папилломатозом. С проведением генотипирования в большинстве случаев выявлена ДНК ВПЧ 16 и 6 типов, у 3 пациентов — ДНК не определена.

Всем больным с папилломатозом гортани и ХГЛ с единичными папилломами производилось хирургическое лечение (эндоларингеальный подход — опорная прямая микроларингоскопия). 25 пациентам с папилломатозом проведен курс лечения проспирином, который составил 8–10 внутригортанных инстилляций (по 100 мл) и ингаляций 1 раз в день. 5 пациентам с рецидивирующим папилломатозом, 75 пациентам с различной формой ХГЛ и единичными

папилломами на фоне ХГЛ проводилось лечение раствором полиоксидония в виде ежедневных инстилляций в гортань по 3 мг, а также внутривенных капельных инъекций.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, часто рецидивирующий папилломатоз гортани у пациентов различных возрастных категорий встречается в 8 (61,5 %) случаях.

При анализе показателей популяций циркулирующих в крови лимфоцитов в 6 случаях выявлено значительное снижение количества CD25+ и HLA-лимфоцитов, тенденция к снижению CD16+56+ лимфоцитов, а также рост индекса CD4/CD8, что свидетельствует о функциональных нарушениях специфического звена противовирусной защиты в сочетании с резервом иммунной защиты за счет неспецифического звена.

Часто распространенные рецидивирующие формы заболевания с частотой рецидивирования от 1 до 3 раз в год выявлены у 8 больных. Из них 7 пациентам проводились в течение последних 2 лет повторные хирургические вмешательства. В 3 случаях больные явились хроническими карионосителями. Агрессивность течения рецидивирующего папилломатоза подтверждена малигнизацией процесса (*cancer in situ*) у 3 пациентов.

Примерно одинаковая заболеваемость рецидивирующим папилломатозом выявлена у мужчин — 46 % (n = 6) и женщин — 54 % (n = 7). Среди больных с единичной папилломой на фоне ХГЛ преобладают мужчины — 70 % (n = 23).

Таблица 2 — Распределение пациентов в зависимости от формы заболевания по годам

Заболевание	Годы			
	2006	2007	2008	2009
ХГЛ	60	46	49	54
Папиллома гортани	9	6	5	8
Распространенный папилломатоз	3	2	4	4
Всего	72	54	58	66

По результатам гистологического исследования при рецидивирующем респираторном папилломатозе (РРП) в 11 биоптатах обнаружена плоскоклеточная папиллома, ассоциированная с ВПЧ, в 3 — *cancer in situ*. При исследовании пациентов с единичными папилломами выявлено: плоскоклеточная папиллома с признаками вирусной этиологии — 24, папиллома с дискератозом — 2, ангиопапиллома и фибропапиллома — 7.

При гистологическом исследовании операционного материала вирусную природу папиллом верифицировали по морфологическим признакам: койлоцитоз (изменения ядер пораженных клеток) с явлениями дискератоза, паракератоза, дисплазии I–III степени.

Выводы

1. Проблема лечения больных с рецидивирующим респираторным папилломатозом в настоящее время остается нерешенной. Особого внимания требуют больные с рецидивирующим респираторным папилломатозом, так как возникает опасность развития осложнений в виде стеноза III–IV стадии, и возможная малигнизация процесса.

2. Наиболее эффективным методом лечения пациентов с папилломатозом гортани является хирургический с назначением в послеоперационном периоде препаратов проспирина и полиоксидония в виде инстилляций и ингаляций.

3. В плане выявления этиопатогенеза и эффективной диагностики заболевания целесообразно

разно привлечение врачей смежных специальностей: вирусологов, онкологов, иммунологов, бактериологов, патоморфологов, инфекционистов, акушер-гинекологов.

4. Выявление ДНК ПВЧ (16, 6 типов) среднего и высокого риска онкогенности является прогностически неблагоприятным фактором, в связи с чем для ранней диагностики и лечения заболевания необходимо молекулярно-генетическое исследование патологического субстрата гортани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комбинированная эндоларингеальная видеоэндоскопическая хирургия и фотодинамическая терапия больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи / В. В. Соколов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2007. — № 6. — С. 4–8.
2. Балухова, О. В. Папилломавирусная инфекция в предопухолевых и опухолевых образованиях гортани / О. В. Балухова, Л. Н. Щербак // Вестн. РАМН. — 2004. — № 12. — С. 36–39.
3. Башмакова, М. А. Папилломавирусная инфекция / М. А. Башмакова, А. М. Савичева. — М., 2002. — 21 с.
4. Курилин, И. А. Папилломатоз гортани / И. А. Курилин, В. Н. Горбачевский. — Киев, 1972. — 80 с.
5. Местное применение проспирина в комплексном лечении рецидивирующего папилломатоза гортани / М. С. Плужников [и др.] // Российская оториноларингология. — 2004. — № 4. — С. 22–25.
6. Папилломатоз нижних дыхательных путей у детей / Ю. С. Солдатский [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2005. — № 5. — С. 20–25.
7. Рекомбинантный интерферон $\alpha 2$ – реаферон – в лечении ювенильного папилломатоза (опыт клинического применения) / Т. И. Гарашенко [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 1993. — № 1. — С. 20–23.
8. Bomholt, A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region / A. Bomholt // Acta Otolaryngol. — 1988. — Vol. 105, № 3–4. — P. 367–371.
9. Snowden, T. R. The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis / T. R. Snowden, J. Thompson, E. Horwitz // Laryngoscope. — 2001. — Vol. 111. — P. 404–408.