

УДК 616.311-097:616.22-006.52-007.271]-053.2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ
У ДЕТЕЙ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ,
ОСЛОЖНЕННЫМ РУБЦОВЫМ СТЕНОЗОМ**

Э. А. Цветков, О. К. Горкина

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Проведена оценка состояния иммунного ответа слизистой ротовой полости у детей, больных ПГ до и после эндоскопического удаления папиллом. Обследуемые пациенты были объединены в 2 группы: первая группа состояла из 10 человек в возрасте от 3 до 15 лет с РПГ осложненным рубцовым стенозом, вторая (контрольная) группа состояла из 10 человек соответствующего возраста без ЛОР патологии. Практическое значение полученных данных состоит в том, что в ходе регенерации на репаративные процессы оказывает влияние состояние иммунной системы, что может быть использовано для предварительной оценки эффективности лечения, обоснования применения лечебных процедур и разработки индивидуальных схем лечения в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: иммунный ответ, папилломатоз гортани, рубцовый стеноз, гуморальная иммунная защита, мукозальная иммунная система.

**DESCRIPTION OF THE IMMUNE RESPONSE OF MUCOUS MEMBRANE
OF MOUTH CAVITY IN CHILDREN WITH DISSEMINATED PAPILLOMATOSIS OF LARYNX,
COMPLICATED WITH CICATRICAL STENOSIS**

E. A. Tsvetkov, O. K. Gorkina

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

The assessment of the immune response state of mucous membrane of mouth cavity in children, suffering from papillomatosis of larynx before and after endoscopic ablation of papillomas has been carried out. The examined patients were united in two groups: the first group consisted of 10 people aged from 3 to 15 with papillomatosis of larynx, complicated with cicatrival stenosis, the second (control) group consisted of 10 people of the same age without ENT pathology. The practical significance of the acquired data is that during regeneration the state of immune system influences reparative processes, which may be used without preliminary assessment of the treatment effectiveness, substantiation of the application of medical procedures and development of individual treatment schemes during the postoperative period.

Key words: immune response, papillomatosis of larynx, cicatrival stenosis, humoral immune safeguard, mucosal immune system.

Введение

Папилломатоз и рубцовый стеноз гортани объединяет присутствующее в обоих случаях нарушение иммунологического статуса [5] [2] и склонность к рецидивам [3] [1] [9]. При этом ряд исследователей [4] [8] [7] рассматривают аллергию как один из важнейших этиопатогенетических факторов, способствующих развитию воспалительного процесса инфекционного и неинфекционного генеза, приводящего к формированию рубцовой ткани. В связи с этим существует предположение об аутоиммунной природе рубцовых стенозов гортани, в частности, о принадлежности к группе коллагенозов [6] [10] [11]. Установлена прямая корреляция между степенью иммунодефицита и частотой рецидивирования [1]. В связи с этим представляется необходимым при лечении детей с папилломатозом гортани и приобретенными рубцовыми стенозами учитывать состояние иммунной системы. В то же время, работы, посвященные этой проблеме у детей единичны, не носят обобщающего характера и в ряде случаев данные, полученные исследователями противоречивы.

Цель работы

Оценка состояния иммунного ответа слизистой ротовой полости у детей, больных папилломатозом гортани до и после эндоларингеаль-

ного удаления папиллом. Группа обследуемых детей состояла из 10 человек с распространенным папилломатозом гортани осложненным рубцовым стенозом. Первое обследование было произведено до операции, второе — через 21 день после нее. Контролем служила группа из 10 детей соответствующего возраста без ЛОР патологии.

Материалом исследования служила слюна. Предметом исследования были следующие иммунологические показатели: содержание антигена гортани, содержание антител к антигену гортани и концентрация иммуноглобулинов основных классов, включая секреторный IgA. Выявление антигена гортани и антител к нему служило показателем тканевого повреждения (свободный антиген гортани) и аутоиммунной реакции на него (антитела к антигену гортани). Кроме того, были изучены концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM и мажорного иммуноглобулина секретов — секреторного IgA. Таким образом, избранные иммунологические показатели позволяли достаточно полно оценить состояние гуморальной иммунной защиты ротовой полости у обследуемых больных (таблица 1).

В таблице 2 приведены титры содержания антигена пародонта и антител к нему, а также концентрации иммуноглобулинов в слюне больных до операции. Как показывают эти дан-

ные, у больных папилломатозом гортани до операции был значительно повышен уровень антигена гортани в слюне по сравнению с контрольной группой: $1,555 \pm 0,376$ против $0,6 \pm 0,163$ ($p < 0,05$), что указывает на наличие тка-

невого повреждения (деструктивного процесса), приводящего к выходу тканевого антигена в слюну. Уровень аутоантител к антигену гортани находился в пределах нормы, т.е. не был повышен по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$).

Таблица 1 — Индивидуальные данные обследования больных папилломатозом гортани до операции

Больные	АГ	АТ	IgG, г/л	IgM, г/л	sIgA, г/л	IgG, мкг/мг белка	IgM, мкг/мг белка	sIgA, мкг/мг белка	Общий белок слюны, мг/мл
А	1	0	17	7	170	5,67	2,33	56,67	3
Б	4	2	30	13	400	5,95	2,58	79,37	5,04
В	2	0	18	28	360	2,39	3,72	47,87	7,52
Г	2	0	7,5	9	600	1,21	1,46	97,09	6,18
Д	1	16	50	13	600	11,90	3,10	142,86	4,2
Е	0	8	25	18	600	4,46	3,21	107,14	5,6
Ж	2	0	17	2	40	6,97	0,82	16,39	2,44
З	1	0	41	3	120	11,52	0,84	33,71	3,56
И	0	0	0	0	0	0	0	0	5,6
К	1	16	37	10	200	22,84	6,17	123,46	1,62

Таблица 2 — Иммунологические показатели слюны больных папилломатозом гортани до операции

Группа	Показатель	АГ	АТ	IgG, г/л	IgM, г/л	sIgA, г/л	IgG, мкг/мг белка	IgM, мкг/мг белка	sIgA, мкг/мг белка gA	Общий белок слюны, мг/мл
Больные до операции (n = 10)	M	1,555	4,666	26,944	11,444	343,3333	7,471	2,423	62,522	4,476
	$\pm m$	0,376	2,309	4,563	2,662	73,936	2,371	0,564	23,991	0,5813
	t	2,327	0,1892	2,980	1,694	2,775	1,75	1,173	1,347	0,7110
	p	<0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Контроль (n = 10)	M	0,600	5,200	12,600	6,590	120,600	3,271	1,687	29,149	4,010
	$\pm m$	0,163	1,583	1,536	1,059	31,635	0,457	0,274	6,161	0,318

Содержание всех классов иммуноглобулинов в слюне больных папилломатозом гортани было повышено до оперативного вмешательства. Повышение заметно при рассмотрении как прямых концентраций (в виде г/л), так и их нормализованных значений. Однако достоверно повышенными оказались лишь концентрации IgG и sIgA, выраженные в виде г/л (без пересчета на белок) (таблица 2). В остальных случаях, из-за высокого разброса данных повышение можно трактовать лишь как тенденцию (таблица 3).

После операции снижались показатели деструктивного процесса в гортани. Это проявлялось в снижении уровня свободного антигена гортани с $1,555 \pm 0,376$ до $0,9 \pm 0,233$ и уровня аутоантител к антигену гортани с $4,666 \pm 2,309$ до $1,4 \pm 0,426$ (в обоих случаях снижение не достигло степени статистической достоверности). Несколько снижались по сравнению с дооперационным уровнем и концентрации иммуноглобулинов (также не достоверно).

Таблица 3 — Индивидуальные данные обследования больных папилломатозом гортани после операции

Больные	АГ	АТ	IgG, г/л	IgM, г/л	sIgA, г/л	IgG, мкг/мг белка	IgM, мкг/мг белка	sIgA, мкг/мг белка	Общий белок слюны, мг/мл
А	1	0	50	15	400	6,67	2,00	53,33	7,5
Б	1	0	18	10	300	4,31	2,39	71,77	4,18
В	2	2	41	28	600	6,51	4,44	95,24	6,3
Г	1	2	50	18	160	8,47	3,05	27,12	5,9
Д	1	0	20	18	360	5,18	4,66	93,6	3,86
Е	2	2	3,7	5,5	220	0,88	1,3	52,13	4,22
Ж	0	4	1,4	0,6	160	0,17	0,07	19,37	8,26
З	1	2	18	4,5	360	3,95	0,99	78,95	4,56
И	0	2	7,5	6,5	94	3,54	3,07	44,34	2,12
К	0	0	4	8	180	1,55	3,1	69,77	2,58

Сравнение результатов обследования больных после операции с данными контрольной группы показывает, что содержание аутоанти-

тел падало у больных достоверно и даже ниже уровня контроля (до $1,4 \pm 0,426$ по сравнению с $5,2 \pm 1,583$) — $p < 0,05$ (таблица 4).

Таблица 4 — Иммунологические показатели слюны больных папилломатозом гортани на 21-й день после операции

Группа	Показатель	АГ	АТ	IgG, г/л	IgM, г/л	sIgA, г/л	IgG, мкг/мг белка	IgM, мкг/мг белка	sIgA, мкг/мг белка	Общий белок слюны, мг/мл	
Больные после операции (n = 10)	M	0,9	1,4	21,36	11,41	283,4	4,123	2,563	60,528	4,948	
	$\pm m$	0,233	0,426	6,013	2,608	47,944	0,852	0,513	8,179	0,634	
	t_1	0,651	1,39	0,88	0,012	0,682	1,329	0,166	0,079	0,508	
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	t_2	0,792	2,331	1,391	1,717	2,837	0,882	1,505	3,0643	1,69	
	p_2	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	
Больные до операции (n = 10)	M	1,555	4,666	26,944	11,444	343,3333	7,471	2,423	62,522	4,476	
	$\pm m$	0,376	2,309	4,563	2,662	73,936	2,371	0,564	23,991	0,5813	
Контроль (n = 10)	M	0,600	5,200	12,600	6,590	120,600	3,271	1,687	29,149	4,010	
	$\pm m$	0,163	1,583	1,536	1,059	31,635	0,457	0,274	6,161	0,318	

В послеоперационном периоде изменялся характер распределения больных с высокими и низкими титрами антигена в слюне (снижалось число больных с повышенными титрами и возрастала доля больных с низкими титрами), с высокими и низкими уровнями IgG (также в пользу снижения высоких уровней). Различия в частотах распределения числа больных с высокими и низкими показателями не достигают степени достоверности ни по одному из показателей. Скорее всего, это связано с тем, что срок второго обследования (21-й день после операции) слишком мал для того, чтобы иммунологические сдвиги завершились полной нормализацией иммунологического статуса больных, несмотря на то, что клиническое улучшение к этому сроку было уже явным бы. Вместе с тем, на сроке 21-й день после операции имеет место заметная тенденция иммунологических показателей к изменению в сторону их улучшения.

Таким образом, приведенные данные показывают, что папилломатоз гортани вызывает изменения в состоянии «местного» иммунитета ротовой полости. За счет деструктивного процесса, идущего в слизистой оболочке, в слюну выходит антиген гортани. Антиген обнаружен нами у большинства больных. Это, в свою очередь, вызывает выработку аутоантител, связывающих антиген, причем аутоантитела также выявляются в слюне. В слюне повышается содержание иммуноглобулинов всех классов — IgG, IgM, sIgA. Обращает на себя внимание то, что достоверно увеличивается содержание секреторного иммуноглобулина sIgA. Локальное происхождение секреторного иммуноглобулина А указывает на местную реакцию элементов мукозальной иммунной системы на патологический процесс в гортани.

В послеоперационном периоде наблюдалось снижение повышенных иммунологических показателей. Почти все показатели объективно снижались по сравнению с повышенным дооперационным уровнем. Второе обследование производилось через 21 день после операции. Результаты показали, что местные иммунологические сдвиги происходят медленнее и отстают от клинической картины. К 21-му дню после операции состояние «местного» иммунитета демонстрировало лишь тенденцию к улучшению. Практическое значение полученных данных состоит в том, что в ходе регенерации на репаративные процессы оказывает влияние состояние иммунной системы, особенности функционирования которой у детей с папилломатозом гортани до настоящего времени мало изучены. Более детальное изучение иммунологических показателей может быть использовано для предварительной оценки эффективности лечения, обоснования применяемых лечебных процедур и разработки индивидуальных схем лечения в послеоперационном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Плужников, М. С. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего респираторного папилломатоза / М. С. Плужников; под ред. М. С. Плужникова [и др.] // Российская оториноларингология. — 2006. — № 3 (22). — С. 22.
2. Солдатский, Ю. Л. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза / Ю. Л. Солдатский, Е. К. Онуфриева, Н. В. Щепин // Российская оториноларингология. — 2004. — № 4 (11). — С. 70–73.
3. Противорецидивная медикаментозная терапия рецидивирующего респираторного папилломатоза пособие для врачей / Ю. Л. Солдатский [и др.]. — М., 2005. — 27 с.
4. Тарасов, Д. И. Особенности послеоперационного заживления у больных со стенозами полых органов шеи (клинико-морфологическое исследование) / Д. И. Тарасов, В. Н. Фоломеев, Н. А. Антонова // Вестник оториноларингологии. — 1989. — № 2. — С. 70–77.
5. Интерферонотерапия и иммунотерапия детей с респираторным папилломатозом / Э. А. Цветков [и др.] // Вестник оториноларингологии. — 2002. — № 2. — С. 34–36.

6. Показатели иммунологической реактивности у детей с хроническими стенозами гортани / Э. А. Цветков [и др.] // Вестник оториноларингологии. — 1990. — № 6. — С. 33–36.

7. Corey, J. P. Allergy for laryngologist / J. P. Corey, A. Gun-gor, M. Karnell // Otolaryngol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 31, № 1. — P. 189–205.

8. Hocevar-Boltezar, I. The role of allergy in the etiopathogenesis of laryngeal mucosal lesions / I. Hocevar-Boltezar, Z. Radsel, M. Zargi // Acta Otolaryngol (Stockh). — 1997. — № 527. — P. 134–137.

9. Predictors of remission in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis / S. Ruparelia [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2003. — № 129. — P. 1275–1278

10. Stolovitzky, J. P. Autoimmune hypothesis of acquired sub-glottic stenosis in prenatally infected infants / J. P. Stolovitzky, N. W. Todd // Laryngoscope. — 1990. — Vol. 100, № 3. — P. 227–230.

11. Woo, P. Rheumatoid nodules of the larynx / P. Woo, J. Mendelsohn, D. Humphrey // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — Vol. 113, № 1. — P. 147–150.

УДК 616.146-006.6

ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫЙ И ВИРУС-НЕГАТИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец, И. Г. Видяева,
Л. Н. Уразова, Е. Г. Никитина

НИИ онкологии Сибирского отделения
Российской Академии медицинских наук, г. Томск, Россия

У 78 больных раком шейки матки (РШМ), находившихся на лечении в НИИ онкологии, проведено исследование на наличие папилломавирусной инфекции онкотропных типов. Среди обследованных пациенток у 90 % обнаружена генитальная папилломавирусная инфекция. Выявлено, что у больных вирус-ассоциированным РШМ преобладают ранние стадии заболевания, при местно-распространенном раке шейки матки (МРРШМ) отмечается высокая вирусная нагрузка, имеет место более благоприятное течение заболевания по сравнению с вирус-негативным раком шейки матки.

Ключевые слова: шейки матки, папилломавирусная инфекция.

VIRUS-ASSOCIATED AND VIRUS-NEGATIVE CERVICAL CARCINOMA: CLINICAL FEATURES

O. N. Churksaeva, L.A. Kolomiets, I.G. Vidyaeva,
L. N. Urazova, E. G. Nikitina

Scientific Research Centre of Oncology of the Siberian Department
of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

To determine the presence of HPV oncotropic types, 78 patients with cervical carcinoma, attending the Scientific Research Centre of Oncology, have been examined. Among the examined patients, 90% were diagnosed as positive for genital HPV infection. The study reveals, that the patients with virus-associated cervical carcinoma have more commonly early stages of the disease, in locally invasive cervical carcinoma high virus load becomes more pronounced, and a more favorable course of the disease in comparison with virus-negative cervical carcinoma takes place.

Key words: cervical carcinoma, HPV infection.

Введение

Рак шейки матки (РШМ), продолжая занимать лидирующие позиции среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин, остается одной из сложнейших проблем онкогинекологии. В России РШМ находится на 5 месте в структуре злокачественных новообразований женского населения, в возрасте 15–39 лет занимает I ранговое место (18,6 %) и II место (8,9 %) в возрасте 40–54 лет [1].

В результате многочисленных эпидемиологических, клинических и молекулярно-биологических исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусами папиллом человека (ВПЧ) [5, 10, 11]. Различные типы ВПЧ были выявлены в 80–90 % биоптатов РШМ как при плоскоэпителиальных карциномах, так и при аденокарциномах (Waggoner S., 2003). В настоящее время известно более 120 типов ВПЧ, которые подразделяются на высокоонкогенные и низкоонкогенные типы. В группу высокого онкологического риска входят вирусы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов.

В то же время существуют раки шейки матки, где вирусы папилломы не выявляются. Мнения ученых по этому поводу разноречивы. Ряд авторов считают, что это связано с артефактами исследования [3]. Другие же указывают на то, что такие вирус-негативные раки обладают иным механизмом развития, чем вирус-ассоциированные и характеризуются более агрессивным течением заболевания [2, 6].

Цель исследования: выявить особенности течения вирус-ассоциированного и вирус-негативного рака шейки матки.

Материал и методы

В исследование вошли 78 больных РШМ I–IV стадий в возрасте от 23 до 80 лет, получивших лечение в НИИ онкологии. Диагноз у всех пациенток был подтвержден морфологически. У 70 (90 %) больных была выявлена папилломавирусная инфекция (HPV) онкотропных типов. У остальных 8 (10 %) человек при исследовании цервикальных соскобов HPV-инфекция не обнаружена. Средний возраст вирус-ассоциированных пациенток составил 42,5 лет, что на 5 лет меньше, чем у вирус-негативных больных (47,6 лет).