



\* Достоверность различий в группе HPV-положительных по сравнению с HPV-негативными больными раком шейки матки ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 1 — Сексуальный анализ у больных вирус-положительным и вирус-негативным раком шейки матки

Среди обследуемых больных наиболее часто встречался 16 тип HPV-инфекции — в 71 %, 18 тип диагностирован в 27 % случаев, остальные типы (31, 33, 51, 56, 59) отмечались у 40 % больных. Смешанная инфекция обнаружена у 27 человек, что составило 39 %. Полученные данные не противоречат многочисленным публикациям, свидетельствующим, что наиболее частыми типами ВПЧ при РШМ являются 16 и 18, которые определяются в 70, 7%, а в сочетании с 31 и 45 типами выявляются в 80–82 % случаях РШМ [7, 8, 9].

Из 40 человек, у которых определялась вирусная нагрузка, повышенная ( $Ig > 5$ ) диагностирована у 30 человек (75 %). Среди них 63,4 % — это больные с МРРШМ. Малозначимая вирусная нагрузка ( $Ig < 3$ ) выявлена только у 6 человек, причем у 5 из них выявлены ранние стадии РШМ и только у одной — ПШВ стадия.

В литературе встречаются данные, свидетельствующие, что более благоприятным прогнозом обладают опухоли с высокой вирусной нагрузкой, менее обнадеживающий прогноз имеют опухоли с низкой вирусной нагрузкой, наихудший прогноз у вирус-негативных опухолей шейки матки [4]. В любом случае, полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

Установлено, что среди больных вирус-ассоциированным РШМ рецидивы (местные и регионарные) развивались спустя 12 месяцев после завершения лечения, в то время как среди больных вирус-негативным РШМ прогрессирование заболевания наблюдалось через 6 месяцев после лечения.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что для вирус-ассоциированного РШМ характерны молодой возраст и ранние стадии процесса, преобладание 16 типа HPV-инфекции (71 %), наличие смешанной HPV-инфекции у каждой третьей пациентки, высокая вирусная нагрузка при МРРШМ, более благоприятное течение заболевания, в то время как вирус-негативный РШМ встречается в более старшем возрасте и имеет агрессивное течение.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов, М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 52–89.
2. ВПЧ-отрицательный рак шейки матки и его прогноз / В. И. Киселева [и др.] // Российский онкологический журнал. — 2008. — № 3. — С. 23–26.
3. Bohmer, G. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 189. — P. 118–120.
4. Datta, N. [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 103, № 1. — P. 100–105.
5. IARC WHU Press Release 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25–65 in reducing mortality, 03 May 2004.
6. Harima, Y. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — Vol. 52. — P. 1345–1351.
7. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine / L. Koutsky [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — № 347. — P. 1645–1651.
8. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma / M. Moberg [et al.] // Br. J. Cancer. — 2005. — № 92. — P. 891–894.
9. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 6, № 348. — P. 518–527.
10. Parkin D. M. The burden of HPV-related cancers / D. M. Parkin, F. Bray // Vaccine. — 2006. — Vol. 24, № 3. — P. 11–25.
11. Zur Hausen, H. // Ed. H. zur Hausen // Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. — 1994. — Vol. 186. — P. 131–157.

УДК 617.51+617.53]-002.6-006.52

### ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ

О. Ю. Шилова, Л. Н. Уразова, М. Р. Мухамедов, О. В. Черемисина,  
В. И. Евтушенко, Е. Л. Чойнзон

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск, Россия

Комплексная оценка вклада вирусной составляющей в общую картину развития злокачественного процесса области головы и шеи показала статистически значимые, сопоставимые с таковыми в группе больных

раком гортани 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, чем у больных со II стадией заболевания. Анализ общей и безрецидивной выживаемости у ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных больных РГ показал повышение сроков безрецидивной выживаемости у ВПЧ-положительных больных и отсутствие рецидивирования у больных-носителей ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека (ВПЧ), опухоли головы и шеи, рак гортани, тонзиллит, гиперпластический ларингит

## HUMAN PAPILLOMAVIRUS AS A RISK FACTOR OF THE DEVELOPMENT OF MALIGNANT PATHOLOGY UNDER PRETUMOR DISEASES OF HEAD AND NECK

O. Y. Shilova, L. N. Urazova, M. R. Muhamedov, O. V. Cheremisina,  
V. I. Yevtushenko, E. L. Choznzonov

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

The complex assessment of the contribution of the virus constituent to the general picture of the malignant conversion of head and neck regions has revealed statistic significant figures which can be commensurable with those in the high risk group of patients suffering from cancer of larynx, differences ( $p \leq 0,05$ ) in the infection rate of HPV in comparison with the given index in the control group for the groups of patients with chronic diseases of tonsils and cancer of larynx. Various HPV types infecting epithelium of larynx were correlated with the stage of the malignant process: at stage III of the development of cancer of larynx a wider range was displayed in comparison with that in the patients with the disease stage II. The analysis of general and non-recurrent survival rate in HPV-positive and HPV-negative patients displayed increase of the terms of non-recurrent survival rate in the HPV-positive patients and absence of recurrence in the patients, positive for the HPV types HPV-16, 18, 31, 33.

**Key words:** human papillomavirus (HPV), tumors of head and neck, cancer of larynx, tonsillitis, hyperplastic laryngitis.

### Введение

Предопухолевые и воспалительные заболевания гортани и миндалин (папилломатоз, гиперпластический ларингит, декомпенсированная форма тонзиллита, на долю которых приходится 10–40 %, 65–70 % и 4–10 % соответственно) представляют серьезную угрозу для здоровья человека, поскольку с высокой вероятностью подвергаются злокачественной трансформации в сроки от 6 мес. до 15 лет [1, 2, 3]. Эти области головы и шеи являются основными по частоте поражения, а рак гортани по частоте выявления вышел на 5 место в России, составив 20% в общей структуре онкологической заболеваемости среди злокачественных опухолей представленной локализации. В последние годы в связи с частым выявлением в эпителии гортани и миндалин больных вирусом папилломы человека, а также отмеченным повышением риска развития рака у лиц, инфицированных ВПЧ, внимание исследователей все чаще акцентируется на гипотезе вирусного канцерогенеза. К сожалению, в большинстве литературных источников лишь констатируется факт инфицирования, без дальнейшего сопоставления полученных результатов с клинико-морфологическими особенностями заболевания и проведения детального статистического анализа. Кроме того, информация о частоте ассоциации инфицирования ВПЧ с уровнем общей и безрецидивной выживаемости в группах вирус-положительных и негативных больных РГ достаточно противоречива. В связи с вышеиз-

ложенным, нам представилось актуальным проведение комплексной оценки вклада вирусной составляющей в общую картину развития злокачественного процесса в области головы и шеи.

### Материалы и методы

Из лиц, участвующих в исследовании, сформировано четыре группы: I — больные раком гортани (РГ,  $n = 103$ ), II — пациенты с предопухолевыми заболеваниями гортани (ПЗГ,  $n = 23$ ), проходившие лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН; III — больные хроническими заболеваниями миндалин (ХЗМ,  $n = 42$ ), IV — контрольная группа (КГ,  $n = 56$ ), представленная лицами без морфологических изменений ткани миндалин и гортани. Больные всех четырех групп были сопоставимы по возрасту и полу. Определение ДНК вирусов папилломы человека 6 типов (6, 11, 31, 33, 16 и 18) проводили в опухолевой ткани и биоптатах больных методом ПЦР с последующей идентификацией продуктов реакции в агарозном геле. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0».

### Результаты и обсуждение

Частота обнаружения ВПЧ в изученных группах больных составила 21,0 % — в I ( $p \leq 0,05$ ), 9,0 % — во II, 74,8 % ( $p \leq 0,05$ ) — в III и 5,0 % — IV (контрольной) группах соответственно. Полученные нами данные по частоте детекции ВПЧ у больных папилломатозом гортани и миндалин не противоречат литературным, соглас-

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.