

Ш.А. МАХАМАДАМИНОВА

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ ГОРТАНИ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

*Каф. оториноларингологии (зав. – проф. А.М. Хакимов)
Ташкент. мед. академии (ректор – академик Ш.И. Каримов)*

Ювенильный папилломатоз гортани (ЮПГ) – одна из актуальных проблем современной медицины. Это тяжелое заболевание, вызванное неонкогенными типами вируса папилломы, которое может угрожать жизни ребенка. Среди доброкачественных опухолей ЮПГ дыхательных путей составляют, по разным данным литературы, от 20 до 57,5% [4, 5, 10].

Причиной возникновения папиллом является инфицирование дыхательных путей вирусом папилломы человека (ВПЧ). Респираторный или ларингеальный папилломатоз вызывается в основном (у 80-100%) папилломовирусами 11 типа (реже – 6). Это вирусы с онкогенными ДНК, стимулирующие пролиферацию эпителиальных клеток базального слоя слизистой оболочки дыхательных путей с образованием папилломатозных разрастаний. Респираторным папилломатозом страдают как новорожденные, так и более взрослые дети. Заражение, как правило, перинатальное. Бурное течение заболевания у детей младшего возраста приводит к развитию дыхательного стеноза, требующего повторных, а в ряде случаев – ежемесячных хирургических вмешательств. Многие больные переносят десятки операций эндоларингеально-го удаления папиллом.

Диагностика папилломатоза гортани осуществляется методом прямой ларингоскопии с использованием гибкой эндоскопической техники, а также с помощью видеостробоскопии, патогистологического, цитологического и молекулярного исследования биоптата с применением методов ПЦР или гибридизации *in situ*, компьютерной томографии и др. Дополнительными методами диагностики являются аутофлюоресцентное и интраоперационное фотодинамическое эндоскопическое исследование с целью уточнения границ опухолевого поражения и выявления скрытых очагов папилломы.

Патогистологически папилломы гортани характеризуются различной рядностью (8-17 рядов) плоских клеток. Сами клетки базального слоя имеют ядра округлой формы, а также менее плотные и интенсивней окраше-

ны по сравнению с верхними клетками. Отмечается небольшая атипия ядер, заключающаяся в различной форме и вакуолизации цитоплазмы, которая создает пустоту вокруг ядра в виде многочисленных полостей. Некоторые ядра расположены центрально, другие отнесены к периферии цитоплазмы, в верхних отделах определяется уплотнение. Хроматин распределен, в основном, по краю цитоплазматической мембраны, в некоторых ядрах имеет нежную дисперсность, определяя этим степень интенсивности окраски. Это свидетельствует о нарушении метаболизма клеток и происходящем некрозе окооядерной зоны, что, очевидно, связано с репродукцией вируса.

При цитологии в мазках (рисунок) в большом количестве обнаруживаются голаядерные формы ядра с грубым хроматином. Наиболее достоверные отличия в цитограммах отмечены среди нейтрофилов. В нашем исследовании этот показатель в глотке почти в 2 раза превышал значения в гортани и составил 5,4%. Бактериоскопически выявляется небольшое количество кокковой флоры. Характерным цитологическим признаком папилломовирусного поражения является койлоцитарная атипия.

При микроспектрофотометрическом исследовании выявлен ряд особенностей, позволяющих уточнить морфологическую диагностику папиллом. Средние значения плоидности ядер неизмененного эпителия гортани в цитологических мазках составили – 2,24, что соответствует т.н. парадиплоидности ядра с незначительным количеством паратетраплоидных ядер. Такие показатели соответствуют физиологической регенерации эпителия и характеризуют процесс гиперплазии эпителиоцитов без нарушения генома их ядер.

В мазках из глотки относительное количество ДНК в ядрах превышало нормальные значения в 1,4 раза. Проллиферативная активность клеток превысила нормальные значения в 4,7 раза.

При анализе площади ядер клеток, коррелирующей с их плоидностью, установлено, что ядра в среднем в 1,6 раза больше по сравнению

Клиническая характеристика папилломатоза гортани у детей

Клинические признаки	Степень выраженности					
	ограниченная		распространенная		обтурирующая	
Степень распространенности						
Состояние дыхательных путей (наличие стеноза)	0 отсутствие стеноза	I а степень	I б степень	II степень	III степень	IV степень
Степень нарушения голосовой функции	не нарушена		легкое нарушение	выраженная охриплость	афония	
Тип клинического течения	рецидив 1 раз в год		рецидив 1-3 раз в год		непрерывно-рецидивирующее	

с нормальными значениями. Обнаружена также четкая тенденция к увеличению площади оптического сечения ядер в препаратах с выраженными нарушениями дифференцировки.

Комплексные цитологические морфологические методы диагностики с использованием количественных методов цитометрии и цитофотометрии являются высокоинформативным методом для диагностики и мониторинга ювенильного респираторного папилломатоза, а также способны достоверно отражать патологический процесс. Особенно следует отметить атравматичность данных методов по сравнению с гистологическим.

Для клинической характеристики папилломатоза гортани необходимо учитывать следующие критерии: распространенность, состояние дыхательных путей и голосовой функции, частоту рецидивирования.

Лечение при папилломатозе гортани в настоящее время – комбинированное. Однако, несмотря на все усилия современной медицины, сохраняется высокая частота рецидивирования папиллом и возникает необходимость в проведении повторных, многократных операций на протяжении многих лет.

Методы хирургического вмешательства при папилломатозе дыхательных путей подразделяются на внегортанные и внутригортанные. К внегортанному способу хирургического удаления папиллом относится открытая операция с наложением ларинго- или трахеостомы. Следует отметить, что при данных способах наблюдается укорочение безрецидивного периода, ускорение роста папиллом в области трахеостомического отверстия, сочетающееся с формированием рубцового стеноза трахеи и со стойкими расстройствами голосовой функции.

Внутригортанные способы удаления папиллом в настоящее время предпочтительны (прямая микроларингоскопия и эндоларингеальная микрохирургия). Удаление опухоли во

время таких операций осуществляется с помощью специальных инструментов, а также электрокоагуляцией, криодеструкцией, ультразвуковой дезинтеграцией, аргоноплазменной коагуляцией. Но даже при этих способах сохраняется высокая частота рецидивирования папилломатоза.

Наряду с местным лечением и удалением очагов поражения, необходимо проведение длительных курсов противовирусной и иммуномодулирующей терапии. В клинической практике одним из самых распространенных способов терапии при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях является назначение препаратов интерферона (человеческий лейкоцитарный интерферон, реаферон, виферон, роферон А и др.). Противовирусное действие ИФН основано на том, что он активирует определенные клеточные белки, которые блокируют репликацию вируса, в частности синтез вирусных компонентов и сборку из них новых вирионов. Система ИФН непосредственно воздействует на чужеродную генетическую информацию, устраняя ее из организма на клеточном уровне и тем самым обеспечивая нуклеиновый гомеостаз. Однако известно, что в половине случаев даже длительное применение интерферона не приводит к клиническому улучшению. Это обусловлено феноменом резистентности ВПЧ к противовирусным препаратам, напрямую зависящим от уровня вырабатываемого им белка Е7. Синтез белка резко усиливается в присутствии гормона – эстрадиола (это важно для понимания прогрессирования заболевания в период полового созревания). Кроме того, интерферонотерапия имеет ряд недостатков: длительный непрерывный курс лечения в течение 24-36 мес, частое развитие лихорадки, токсические побочные реакции, гранулоцитопения и т.д. По данным ряда авторов, противовирусная эффективность интерферонотерапии колеблется от 30 до 70% [1, 2, 3, 7].

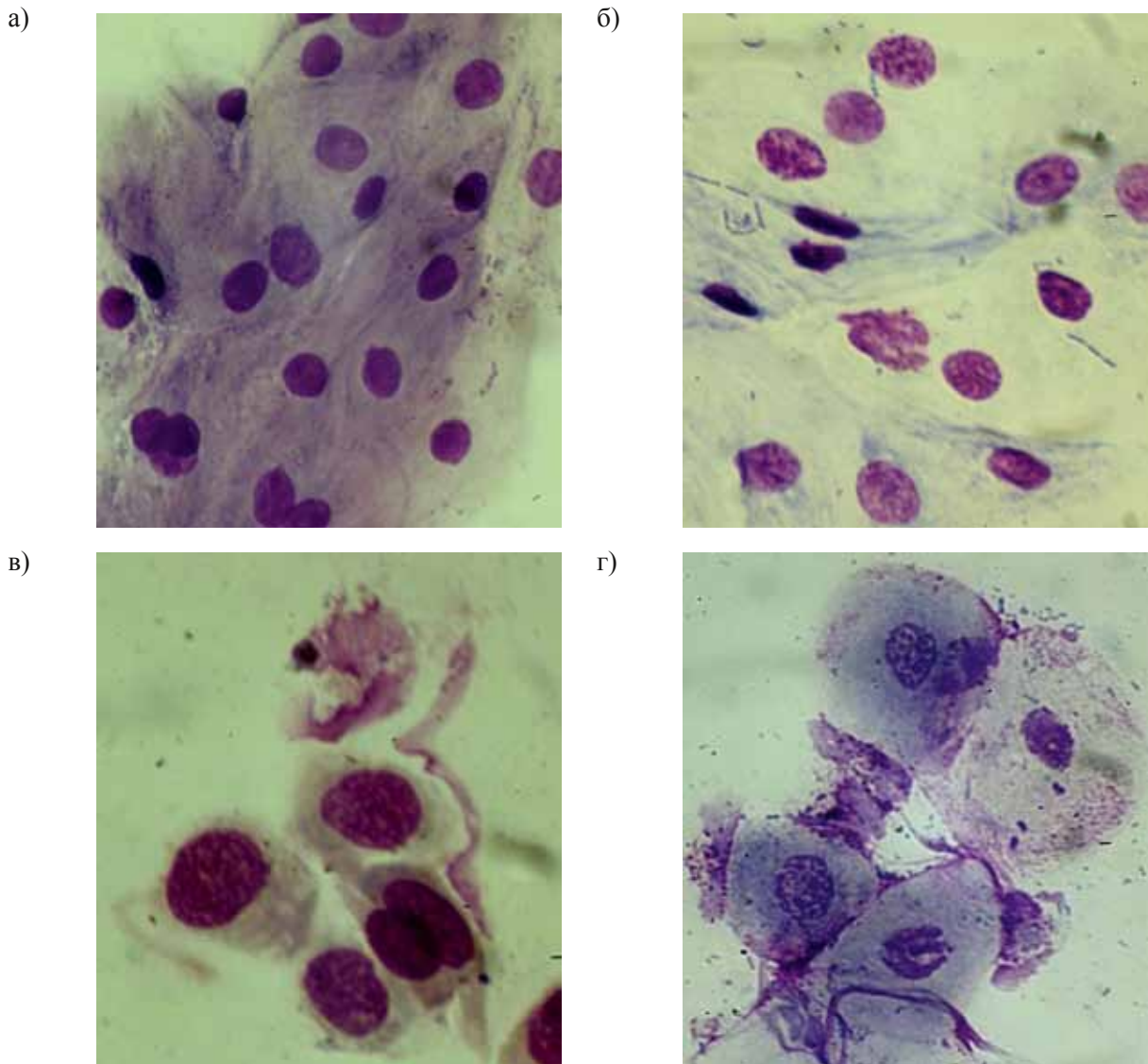


Рис.1

Цитологические особенности гортани при ювенильном респираторном папилломатозе:

- а) пласт эпителиальных клеток гортани без патологических изменений;
- б) полиморфизм ядер, грубый хроматин эпителиоцитов;
- в) гиперхромия ядер, грубый хроматин, голядерные формы;
- г) плоские клетки глотки, с грубым хроматином, микроорганизмы.

В последние годы появились работы об эффективном использовании индукторов интерферона (амиксина, циклоферона) при вирус-ассоциированном папилломатозе гортани (в сочетании с эндоларингеальной операцией) и снижении рецидивирования до 80% [6, 8, 9].

Амиксин относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям класса флуоренов. Препарат является первым пероральным индуктором эндогенного интерферона, который вызывает в организме образование различных типов собственного эндогенного ИФН. Иммунокорректор обладает широким

спектром неспецифической противовирусной активности, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием, а также совместим с традиционными терапевтическими средствами – антибиотиками, витаминами. Важную особенность амиксина представляет пролонгированная циркуляция (до 8 нед.) терапевтической концентрации. Гипореактивная фаза на стимуляцию амиксином длится 96 ч.

Таким образом, поиск упрощенных методов диагностики и совершенствования методов лечения папилломатоза гортани является одной из первостепенных по важности задач современной медицины.

1. Автандилов Г.Г. Индекс клональной пролиферации и его изменение в процессе озлокачествления ткани (по данным цитофотометрии ДНК) // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 423-426.
2. Автандилов Г.Г. Пloidометрия новое направление в совершенствовании дифференциальной гистологической диагностики стадий развития опухолей // Вестн. Рос. акад. естеств. наук. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 29-33.
3. Виноградова Т.В., Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Иванина Е.К. Особенности иммунного статуса у детей с рубцовым стенозом гортани и шейного отдела трахеи (предварительные результаты) // Оториноларингология на рубеже тысячелетий: Материалы 16 съезда оториноларингологов РФ. – Сочи, 21-24 марта 2001 г. – С. 459-463.
4. Нурмухаметов Р.Х., Онуфриева Е.К., Солдатский Ю.Л., Бродский М.Ю. Влияние типов вируса папилломы человека на течение ювенильного респираторного папилломатоза и эффективность интерферонотерапии у детей // Вестн. оториноларингологии. – 2000. – № 2. – С. 37-40.
5. Нурмухаметов Р.Х., Онуфриева Е.К., Солдатский Ю.Л., Мезенцева М.В., Касьянова Н.В., Цветнова М.В., Кольцов В.Д. Оценка образования антител к интерферону и их влияние на эффективность интерферонотерапии у детей с ювенильным респираторным папилломатозом. // Вестн. оториноларингологии. – 2000. – № 4. – С. 22-25.
6. Нурмухаметов Р.Х., Онуфриева Е.К., Солдатский Ю.Л., Маслова И.В., Тихоненкова Л.П., Щепин Н.В., Кольцов В.Д. Применение препарата Виферон при рецидивирующем респираторном папилломатозе у детей // Вестн. оториноларингологии. – 2001. – № 5. – С. 47-49.
7. Петухова Л.И., Солдатский Ю.Л., Быковский В.А., Романов Д.В. Ультразвуковые аспекты диагностики заболеваний гортани у детей младшего возраста // Эхография. – 2000. – Т. 1, № 3. – С. 330-334.
8. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Грищенко С.В. Эндоскопическое лечение гемангиом гортани подскладочной локализации у детей младшего возраста // Лазерная медицина. – 2000. – Т. 4, № 4. – С. 31-35.
9. Soldatski Y.L. The genetic examination of children with congenital stridor // Laryngo-Rhino-Otol. – 2000. – Suppl. 79. – S. 300.
10. Soldatski I.L. Subglottic hemangioma: experience of treatment // II International Congress on Malformations and Rare Tumors of Head and Neck. – Avellino (Italy), 18-21 October 2000. – P. 144.

Поступила в редакцию 20.06.11.

© Ш.А. Махамадаминава, 2011