



бежно приведет к развитию хронического воспалительного процесса. При планировании оперативного вмешательства были учтены особенности строения верхнечелюстных пазух, что позволило успешно выполнить удаление инородного тела эндоскопическим доступом через нижний носовой ход.

**Выводы:**

1. *Варианты анатомического строения верхнечелюстных пазух необходимо учитывать на дооперационном этапе, поскольку это может сказываться на объеме оперативного вмешательства и выборе доступа.*
2. *Оптимальным методом исследования, позволяющим уточнить особенности анатомического строения околоносовых пазух, является трехмерная КТ.*
3. *При планировании имплантации зубных протезов стоматологами необходимо учитывать данные компьютерной томографии полости носа и околоносовых пазух.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайворонский И. В., Смирнова М. А., Гайворонская М. Г. Анатомические корреляции при различных вариантах строения верхнечелюстной пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Вып. 3. – С. 95–99.
2. Дмитриенко И. А. Атлас клинической анатомии. М.: Медицина, 1998. – 168 с.
3. Кмита Станислав. Оториноларингология детского возраста. Варшава.: Польское Гос. Мед. Изд., 1971. – 296 с.
4. Овчинников Ю. М., Добротин В. Е. Атлас компьютерной томографии. М.: Медицина, 1997. 65 с.
5. Овчинников А. Ю. Еще раз о целесообразности консервативного лечения больных острым бактериальным риносинуситом // Медиц. вестн. 2008. – №33 (460). – С. 11.
6. Привалов С. В. Анатомические и функциональные особенности полости носа и верхнечелюстных пазух после хирургического лечения хронических риносинуситов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 24 с.
7. Шаргородский А. Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи. М.: Гэотар-Мед, 2002. 528 с.

УДК: 616. 21-07:578. 825. 13

**ВЫЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНО-ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ  
ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОРТАНИ**

**Л. Р. Кучерова, Е. Б. Катинас**

**IDENTIFICATION OF CHRONIC VIRAL INFECTION BY POLYMERASE  
CHAIN REACTION IN PROLIFERATIVE LARYNX DISEASES**

**L. R. Kucheroва, E. B. Katinas**

ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова

(Зав. каф. оториноларингологии с клиникой – проф. С. А. Карпищенко)

В статье рассматривается роль хронической вирусной инфекции в этиологии пролиферативных заболеваний гортани. Обследованы 30 пациентов: 15 – с папилломатозом гортани; 3 – с лейкоплакией гортани; 4 – с хроническим гипертрофическим ларингитом и 8 – с раком гортани. В операционном и биопсийном материале методом полимеразной цепной реакции определяли генетическую информацию вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6 и 8 типов и вируса папилломы человека (ВПЧ). Среди больных с рецидивирующим папилломатозом гортани ВПЧ 11 типа обнаружен в 2 случаях, 16/18 типов – в 2 случаях, 6/8 типов – в 4 случаях, неидентифицированный ВПЧ в одном. В двух случаях лейкоплакии гортани выявлена ДНК ВЭБ. В одном случае хронического гипертрофического ларингита обнаружена ДНК вируса герпеса 6 типа. В группе больных с раком гортани у 1 больного



выявлен ВПЧ 18 типа, у двоих – ВЭБ. В трех случаях обнаружены вирусные ассоциации: в одном случае – ВЭБ с ВПЧ, в одном случае – ВЭБ с цитомегаловирусом и у одного больного – ВЭБ с вирусом герпеса-6 типа и ВПЧ 6, 8. Приводятся клинические наблюдения предраковых процессов и случаев малигнизации гортани.

**Ключевые слова:** папилломатоз гортани, лейкоплакия, предрак, полимеразно-цепная реакция, вирус папилломы человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, герпесвирус.

**Библиография:** 10 источников.

*The article examines the role of chronic viral infection in the etiology of proliferative diseases of the larynx. We examined 30 patients: 15 patients with laryngeal papillomatosis 3 – with laryngeal leukoplakia, 4 – with chronic hypertrophic laryngitis and 8 – cancer of the larynx varying degrees of differentiation. Operative and biopsy material by polymerase chain reaction determined the genetic information of the virus Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpes virus 6 and 8 and the types of human papilloma virus (HPV). Among patients with recurrent laryngeal papillomatosis HPV type 11 was found in 2 cases, 16/18 types – 2 cases, 6 / 8 types – in 4 cases, unidentified HPV in one case. In two of the three cases of leukoplakia of the larynx revealed EBV DNA. In one case of chronic hypertrophic laryngitis discovered DNA herpes virus type 6. In the group of patients with laryngeal cancer in 1 patient revealed HPV 18, have two – EBV. In three cases detected virus associations: in one case – EBV with HPV, in one case – with cytomegalovirus and EBV in one patient – EBV with herpes virus-6 and HPV types 6, 8. We present clinical observations of precancerous processes and case of malignancy of the larynx.*

**Key words:** laryngeal papillomatosis, leukoplakia, precancers, polymerase chain reaction, human papilloma virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes virus.

**Bibliography:** sources.

В последнее десятилетие в связи с развитием молекулярных диагностических технологий особый интерес исследователей вызывают различные поражения кожи и слизистых оболочек с последующим появлением рака на их месте, т. е. предраковые состояния. К предраковым состояниям гортани относят большинство пролиферативных заболеваний. Согласно классификации Комитета по изучению опухолей головы и шеи предраковые заболевания гортани подразделяют на две группы:

- облигатные – с высокой частотой озлокачествления (папиллома у взрослых, пахидермия, лейкоплакия, лейкокератоз);
- факультативные – с малой частотой озлокачествления (контактная фиброма, рубцовый процесс после ожогов и хронических специфических инфекций, в том числе: туберкулёз, сифилис, склерома).

Процент озлокачествления предраковых заболеваний гортани, по различным данным, составляет от 5% до 30% [5].

За последнее десятилетие доказано вирусное происхождение 15–20% новообразований человека. В настоящее время, экспертами Международного агентства по изучению рака (МАИР) рассматриваются в качестве онкогенных для человека следующие вирусы:

- вирус папилломы человека 16/18 типов – является этиологическим агентом рака шейки матки и некоторых опухолей ано-генитальной сферы;
- вирус Эпштейна-Барр – принимает участие в возникновении целого ряда злокачественных новообразований;
- недавно открытый вирус герпеса человека 8-го типа, играющий важную роль в возникновении саркомы Капоши;
- вирус Т-клеточного лейкоза человека, являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых. [1]

Заключение об этиотропной роли вируса в том или ином пролиферативном процессе требует доказательств присутствия генетической информации вируса непосредственно в опухолевых клетках.

**Цель исследования.** Методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) выявить наличие онкогенных вирусов в слизистой оболочке гортани при пролиферативных процессах, определить ассоциации вирусного носительства с малигнизацией гиперпластических процессов гортани.



**Пациенты и методы.** С 2007 года в клинике оториноларингологии СПбГМУ им. И. П. Павлова обследован 31 пациент с пролиферативными заболеваниями гортани, 11 женщин и 20 мужчин. Из них 15 пациентов с папилломатозом гортани (5 мужчин и 10 женщин) 3 – с лейкоплакией гортани; 4 пациента с хроническим гипертрофическим ларингитом и 8 – с гистологически подтвержденным раком гортани различной степени дифференцировки. Возраст больных составил от 16 до 71 года.

Клиническое обследование включало трансназальную видеофибrolарингоскопию, гистологическое и генетическое исследование операционного и биопсийного материала.

Забор операционного материала для генетического исследования производили в условиях наркоза под контролем микроскопа с помощью Nd:YAG – лазера во время эндоларингеальных вмешательств. В 4 случаях во время экстирпации гортани. Забор биопсийного материала производили при непрямой ларингоскопии с помощью стерильной щетки для браш-биопсии. Материал сохраняли в 40 мкл ЭДТА.

Методом полимеразной цепной реакции определяли генетическую информацию вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вирусов герпеса человека 6 и 8 типов и вируса папилломы человека (ВПЧ).

### Результаты

При исследовании 15 препаратов удаленных папиллом и браш-биоптатов у больных *рецидивирующим папилломатозом гортани*, ВПЧ 11 типа обнаружен в 2 случаях, 16/18 типов – 2 случаях, 6/8 типы – в 4 случаях, неидентифицированный ВПЧ в одном, и ещё в шести случаях ДНК ВПЧ обнаружено не было при гистологически подтвержденном диагнозе. При анализе данных вирусологического исследования нам не удалось провести какие-либо параллели между результатами этих исследований, клиническим течением заболевания и состоянием иммунной системы пациентов.

В одном случае обнаружения ВПЧ 6\8 типа при папилломатозе гортани за 2 года наблюдения произошла малигнизация папиллом.

В двух случаях *лейкоплакии* гортани из трех выявлена ДНК ВЭБ.

В одном случае хронического *гипертрофического ларингита* обнаружена ДНК вируса герпеса 6 типа.

В группе больных с *раком гортани* (8 человек) у 1 больного выявлен ВПЧ 18 типа, у двоих ВЭБ. В трех случаях рака гортани обнаружены вирусные ассоциации: в одном случае – ВЭБ с ВПЧ, в одном случае – ВЭБ с цитомегаловирусом и у одного больного – ВЭБ с вирусом герпеса-6 типа и ВПЧ 6/8 типов.

Приводим несколько клинических наблюдений.

*Больной С., 71 года поступил в клинику оториноларингологии в январе 2009 г. с диагнозом обострение хронического ларингита. В 2006 г. выполнена резекция левой голосовой складки по поводу лейкоплакии гортани. Диагноз подтвержден гистологически. В дальнейшем чувствовал себя удовлетворительно, находился под наблюдением ЛОР врача. При осмотре гортани: новообразование в области оставшейся части голосовой складки и черпаловидного хряща слева с распространением на правую половину гортани и основание надгортанника. При биопсии – рак гортани. Больному выполнена экстирпация гортани. При исследовании операционного материала методом ПЦР обнаружена ДНК ВЭБ. При гистологическом исследовании установлен диагноз плоскоклеточного рака гортани. Учитывая, анамнез и локализацию опухоли данный клинический случай расценен нами как малигнизация лейкоплакии гортани.*

*Больной А. 49 лет поступил в клинику в мае 2009 г. с жалобами на першение, ощущение «комка» в горле, осиплость, кашель в течение 1,5 месяцев. Лечения не получал. При объективном осмотре: вход в гортань свободен, надгортанник не изменен, застойная гиперемия и отечность черпалонадгортанных и вестибулярных складок. Складчатость слизистой оболочки в межчерпаловидном пространстве. Голосовые складки гиперемированы, пастозны, на правой голосовой складке в передней трети белый налет. Подвижность складок в полном объеме. Больному выполнена лазерная резекция правой голосовой складки. Согласно результатам гистологического исследования определяются сильнодеформированные фрагменты многослойного плоского эпите-*



лия с выраженным хроническим воспалением в подлежащих тканях. Диагноз: хронический гипертрофический ларингит. При генетическом исследовании выявлен вирус герпеса 6 типа. В послеоперационном периоде проводилась терапия ацикловиром и интерфероном, а также антирефлюксная терапия. Анамнез составил 5 месяцев, рецидива заболевания нет.

Больной В., 30 лет страдает папилломатозом гортани с 1996 г. Проведено оперативное лечение с последующими двумя курсами телегамматерапии, курс химиотерапии с проспидином. С 2000 г. по 2007 г. 4 раза производилось лазерное удаление папиллом гортани. В 2007 г. проведен курс фотодинамической терапии с радахлорином. Поступил в клинику оториноларингологии в мае 2009 г. с жалобами на осиплость, чувство инородного тела в горле, кашель в течение 2–3 месяцев. При трансназальной фиброларингоскопии; розовая мелкобугристая опухоль на левой половине надгортанника, размером 3х5 мм, надгортанник несколько утолщен. Голосовые складки розовые, гладкие, ровные, подвижность левой складки несколько ограничена. Просвет подголосового отдела гортани и верхней трети трахеи сужен папилломатозными массами на 2/3. Выполнена эндоскопическая лазерная резекция надгортанника и удаление папиллом. По результатам гистологического исследования определяется папиллома с признаками интраэпителиальной неоплазии и участком рака *in situ*. Обнаружен генетический материал ВПЧ 6 и 8 типов.

### Обсуждение

Заболевания, связанные с герпес-вирусами приобретают все большую актуальность и значение в инфекционной патологии, что определяется не только широким распространением герпесвирусной инфекции, но и многообразием её клинических проявлений. Хроническая герпесвирусная инфекция, вызванная ВЭБ и ЦМВ, ассоциируется с рядом онкологических и лимфопролиферативных заболеваний, а также с аутоиммунной патологией. В ряде исследований показана способность ВЭБ и вирус герпеса 6 и 8 типов трансформировать клетки *in vitro* [3].

Подавляющее число ассоциированных с ВЭБ болезней представляют собой злокачественные опухоли, поражающие лимфоидную или эпителиальную ткани. ВЭБ ассоциированными болезнями эпителиального происхождения являются ворсисто-клеточная лейкоплакия ротовой полости, недифференцированная форма рака носоглотки (варианты Schminke, Regaud, веретенноклеточный) и лимфоэпителиальный рак миндалин. При этих нозологических формах в опухолевой ткани всегда выявляют ДНК и антигены ВЭБ, в крови часто повышен титр антител к нему. Важно отметить, что для подавляющего большинства ВЭБ – ассоциированных неоплазий характерен латентный тип инфекции, при котором вирус не размножается, инфицированные клетки не разрушаются, число экспрессированных в этих клетках вирусных генов в различной степени ограничено, а клетка приобретает способность к усиленному росту.

Учитывая, анамнез и локализацию опухоли первый клинический случай расценен нами как малигнизация лейкоплакии гортани на фоне Эпштейна-Барр- вирусной инфекции. Лейкоплакия гортани относится к предраковым заболеваниям с высокой частотой озлокачествления, поэтому основным методом ее лечения является хирургический. Основными причинами малигнизации долгое время считалось курение и другие ингаляционные интоксикации. В литературе имеются единичные данные об обнаружении в ткани лейкоплакии гортани ДНК вирусов папилломы человека или герпес вирусов.

Часто, особенно при снижении иммунореактивности организма, герпесвирусы выступают в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к более тяжелому, с необычными клиническими проявлениями, течению основного заболевания. Примечателен второй клинический случай, в котором на фоне доброкачественного хронического процесса выявлен генетический материал герпес вируса 6 типа. Общеизвестно, что хронический гиперпластический ларингит также является облигатным предраком [4, 5]. Важным биологическим свойством всех герпесвирусов является тканевой тропизм, способность после первичного инфицирования в детском возрасте пожизненно персистировать в организме и реактивироваться под влиянием различных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов [2, 6]. В качестве противовирусной терапии больному в послеоперационном периоде был назначен ацикловир. Больной находится под наблюдением 5 месяцев, рецидива заболевания нет.



В данном случае, по-нашему мнению, поражение вирусом предшествует появлению опухоли, и вирусные маркеры в организме возникают еще до её формирования. Несомненно, подобные пациенты входят в группу риска по развитию онкологической патологии и требуют более пристального и детального наблюдения.

Современная молекулярная гибридизационная техника позволяет идентифицировать около 70 типов вирусов папилломы человека (ВПЧ). С папилломатозом респираторного тракта связаны, прежде всего, типы 6 и 11, подтверждается также наличие вирусов 8, 16, 18, 30, 31 и других типов.

Основной причиной интереса к ВПЧ является его онкогенный потенциал, проявляющийся как в клинических наблюдениях малигнизации респираторных папиллом [8, 9], так и в частом обнаружении ДНК ВПЧ в плоскоклеточных карциномах головы и шеи различных локализаций без предшествующей истории заболевания рецидивирующим папилломатозом гортани [10]. Частота озлокачивания респираторных папиллом по данным разных авторов составляет 2–3% [7]. Если в гинекологической практике принято различать онкогенный 16/18 тип вируса папилломы человека и неонкогенный 6/11 тип, то по отношению к рецидивирующему респираторному папилломатозу подобные закономерности не определены, поэтому роль типирования вируса в тактике лечения этих больных пока остаётся неясной. В этом ключе интерес представляет третье клиническое наблюдение, в котором можно проследить динамику пролиферативного процесса, ассоциированного с ВПЧ, от доброкачественной папилломы до рака *in situ*. Отметим, что вирусы папилломы человека 6 и 8 типов, согласно данным литературы, относят к вирусам низкого онкогенного потенциала. Их роль в формировании злокачественных новообразований гортани остается сомнительной из-за ограниченного числа исследований, однако значение ВПЧ 6/8 в этиологии гортанных пролиферативных заболеваний является несомненной.

### Заключение

В настоящее время в оториноларингологии и онкологии особенно актуальной представляется разработка новых подходов к профилактике, своевременному выявлению и лечению предраковых заболеваний, а также прогнозированию развития и ранней диагностике малигнизации последних.

На современном этапе при наличии общедоступных методик выявления ДНК вирусов в тканях необходимо включить ПЦР диагностику на наличие вирусных ассоциаций в алгоритм обследования при всех гиперпластических и пролиферативных процессах гортани. При выявлении вирусных ассоциаций, по нашему мнению, целесообразно проводить курсы противовирусной адыювантной терапии с целью профилактики малигнизации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева Т. А., Гурцевич В. Э. Молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр // Мол. биол. – 1998. – 32, 6. – С. 940–947.
2. Коломиец А. Г., Малевич Ю. К., Коломиец Н. Д. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека.: Минск, 1986, 262 с.
3. Редькин Ю. В., Любошенко Т. М. Роль и место российского препарата Панавир в комплексном лечении больных и инфекциями, вызванными цитомегаловирусом и вирусом Эпштейн-Барр // Всерос. журн. для врачей всех специальностей – 2007. – №5. – С. 3–6.
4. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. М: Медицина, 2000, 480 с.
5. Чумаков Ф. И., Хмелева Р. И. О патологии лимфатических узлов головы и шеи // Вестн. оторинолар. – 2002. – № 6. – С. 27–29.
6. Rosenberg F. Молекулярный патогенез латентности и нейровирулентности вируса простого герпеса. «Циклоферон: от эксперимента – в клинику» под ред. Ф. И. Ершова, М. Г. Романцова. С.-Петербург, 1997. – С. 63–64.
7. Gaylis B., Hayden R. E. recurrent respiratory papillomatosis: progression to invasion and malignancy // Amer. J. otolaryngol. – 1991. – vol. 12, №2. – P. 104–112.
8. Ocphanidou D, Dimakou K., Latsi P. Recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation in a young adult // Resp. Med. – 1996. – V. 90, №1. – P. 53–55.
9. Shamboul K. Stomal malignant transformation of respiratory papilloma, with neck metastasis: case report // East. Afr. Med. J. – 1996. – V. 73, №5. – P. 336–338.
10. Steinberg B. M., Diloranzo T. R A possible role for human papillomaviruses in head and neck cancer // Cancer metastasis Rev. – 1996. – V. 5, №1. – p. 91–112.