

Е.В. Шабалдина, С.А. Павленко, А.В. Шабалдин  
Кемеровская государственная медицинская академия,  
Институт экологии человека СО РАН,  
г. Кемерово

# ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ ГОРТАНИ

В статье представлены основные сведения об этиологии, патогенезе и лечении рецидивирующего респираторного папилломатоза в детском возрасте. Рассмотрена адъювантная терапия, включающая индуктор интерферона (ридостин). Показан положительный эффект ридостина в лечении рецидивирующего папилломатоза гортани у детей.

**Ключевые слова:** рецидивирующий респираторный папилломатоз, дети, гортань, индуктор интерферона.

The article outlines etiology, pathogenesis and treatment of recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in childhood. Adjuvant therapy including interferon inducers (rydostin) is scrutinized. Positive effect of rydostin in RRP treatment is showed.

**Key words:** Recurrent respiratory papillomatosis, childhood, larynx, interferon inducers.

Среди доброкачественных опухолей гортани папилломатоз встречается наиболее часто, составляя по данным различных авторов от 15 до 57 % [1]. Респираторный рецидивирующий папилломатоз представлен двумя вариантами, которые отличаются как по клинической картине, так и по прогнозу. Это ювенильный и взрослый варианты [2]. Основные клиническими проявлениями ювенильного респираторного папилломатоза (ЮРП) являются редкая малигнизация в злокачественную опухоль, частые рецидивы и распространенный рост папиллом [3]. Для взрослых, напротив, характерна единичная папиллома, которая озлокачивается в течение первых двух-трех лет [2, 4]. Хотя ЮРП носит доброкачественный характер по течению, по общим проявлениям он относится к разделу тяжелой, зачастую инвалидизирующей патологии. Это обусловлено рецидивирующим течением заболевания, отсутствием этиологического лечения [5]. Хирургическое удаление папиллом сопровождается многократной дачей наркоза, что само по себе вызывает ряд побочных эффектов. Многократные оперативные вмешательства на области голосовых складок приводят к формированию дисфоний, дети ощущают социальную дезадаптацию, что требует определенной психологической коррекции.

Частота встречаемости ЮРП составляет от 4 до 6 случаев на 1000 детского населения [6]. Основной пик заболеваемости приходится на 2-3 года, но предполагают и возможность врожденного папилломатоза [7].

К настоящему времени определено более 50 типов вирусов, вызывающих папилломатоз гортани [8, 9, 10]. Наиболее часто при этом заболевании выделяют 6 и 11 типы [9]. У подавляющего большинства больных заболевание связано с врожденным им-

мунодефицитом [11]. Именно поэтому эффективность лечения ЮРП определяется комплексной программой, включающей полное хирургическое удаление папиллом с последующей протиговирусной и иммунокорректирующей терапией [5, 12, 13]. Надо отметить, что даже на этой терапии половина детей с ЮРП продолжают давать рецидивы, которые опасны своими осложнениями.

Исходя из этого, целью настоящего исследования была оценка клинико-иммунологических характеристик ЮРП гортани и возможностей индукторов интерферона в комплексной терапии заболевания.

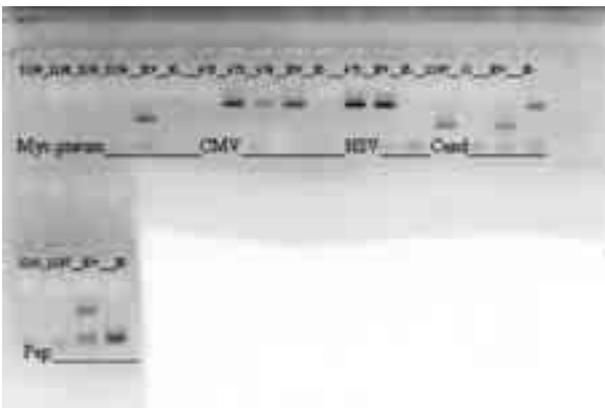
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ЛОР-отделении для детей Кемеровской областной клинической больницы проходили лечение 24 ребенка, страдающих папилломатозом гортани. Среди них 14 мальчиков и 12 девочек. На фоне тяжелого распространенного процесса 1 ребенок умер в результате острого стеноза гортани, развившегося при респираторной инфекции. Средний возраст первого эпизода заболевания был 3 года. Среди родственников больных детей подобного заболевания не встречалось. У всех детей прослеживалась наследственная отягощенность по аллергической патологии. Основные жалобы при поступлении были на осиплость голоса, одышку при физической нагрузке. Все дети относились к категории часто болеющих респираторными инфекциями. В анамнезе из ранее перенесенных заболеваний встречались: сальмонеллез у 2-х детей, коревая краснуха у 3-х, рецидивирующая кишечная инфекция у 5, туберкулезный вираж у 3-х, рецидивирующие бронхиты у 2-х пациентов. Со сто-

роны ЛОР-органов отмечалась частая заболеваемость ангинами, отитами и гайморитами у 17 детей. Аллергические проявления на коже были у 19 детей в течение первых трех лет жизни.

Всем детям проводили исследование субпопуляций лимфоцитов периферической крови с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25. Оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов в тесте с нитро-синим тетразолам. Определяли в сыворотке крови уровень циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов А, М, G, E. Иммунологические исследования проводили на базе лабораторий МУЗ ККДЦ и МУЗ ДГКБ № 5. Из удаленных папиллом выделяли суммарную ДНК и проводили генетическую идентификацию с помощью полимеразно-цепной реакции вирусов папиллом, герпетических вирусов, цитомегаловирусов и вируса Эпштейна-Бара. Генетические исследования проводили на базе Института экологии человека СО РАН (рисунок).

**Рисунок 1**  
**Электрофорез в 1,5 % агарозе**  
**продуктов амплификации с генов: микоплазмы**  
**пневмония (Myc. Pneum), цитомегаловируса (CMV),**  
**герпес вируса 1,2 (HSV), кандиды альбиканс (Cand),**  
**папилломатозного вируса 6,11 (Pap)**



В качестве индуктора интерферона был выбран отечественный препарат «Ридостин». Данный препарат назначался сразу после удаления папиллом в разовой дозе 0,2 мг на 1 кг массы ребенка внутримышечно 1 раз в день. Курс составлял 4 инъекции с интервалом 1 раз в 2 дня. Терапию ридостином проводили у 5 пациентов (опытная группа) и у 14 детей в комплексном лечении ЮРП ридостин не применялся (контрольная группа).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ для Windows XP, Statistica 6.0. Различия считались достоверными при ошибке менее 5 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что ЮРП гортани ассоциирован с различными иммунными на-

рушениями. У 4-х детей выявлен дефицит Т-клеточного звена иммунитета, проявляющегося снижением в периферической крови Т-лимфоцитов (CD3+) ниже 25 %. Кроме того, у этих детей на фоне общего снижения Т-лимфоцитов имел место и дефицит Т-хелперов (CD4+). У 2 детей, напротив, CD4+ лимфоциты преобладали в периферической крови (43 % и 47 %, соответственно), что приводило к увеличению соотношения CD4/CD8 (соответственно, 2,4 и 2,6). Тем самым, можно предположить, что у части больных с ЮРП возможна стимуляция аутоиммунных клонов.

У большинства детей (17 обследованных) иммунные нарушения были связаны с увеличением в периферической крови иммуноглобулина E до 126 нг/мл и циркулирующих иммунных комплексов до 0,100 усл. ед. Эти данные показывают значимость атопии и инфекционной аллергии на течение основного заболевания.

Полученные результаты подтверждают литературные данные о ведущем значении в формировании ЮРП сопутствующей иммунопатологии. Так, Bergler W.F. (2000) указывал на наличие у 70 % детей с ЮРП аллергии на белки коровьего молока. Aaltonen L.M. (2001) отметил значимость дефицита антител к вирусам папилломатоза в развитии ЮРП. Исследования Рагозина И.В. (1987) показали возможность гиперчувствительности замедленного типа к антигенам папиллом в патогенезе ЮРП. Тем самым, вполне обосновано применение в комплексной терапии ЮРП иммунокорректирующих средств. Так, при вторичном Т-клеточном иммунодефиците могут быть использованы препараты тимуса; при выраженном аутоиммунном компоненте — стероиды; а при атопии и инфекционной аллергии — антигистаминные препараты или кромогликаты.

На следующем этапе было проведено исследование этиологии ЮРП. Так, поиск генетических маркеров вирусов папиллом и герпеса показал следующее. Лишь у пяти больных был выявлен общий генетический маркер папилломатозных вирусов. Генотипирование выделенных ампликонов не привело к идентификации типа вируса папилломатоза. У двух больных был обнаружен вирус Эпштейна-Бара и у трех — вирус простого герпеса. Цитомегаловирусы выявлялись у двух пациентов. У одного ребенка обнаружено микстное инфицирование вирусами простого герпеса и Эпштейна-Бара. Тем самым, лишь у половины больных мы смогли идентифицировать вирусы, которые могли вызывать ЮРП. Проведенное исследование согласуется с данными литературы о том, что в этиологическом отношении ЮРП гортани остается не изученным заболеванием [14]. Поэтому разработка принципов терапии и особенно специфической профилактики (вакцинации) ЮРП должна проводиться после идентификации вирусов [15]. В то же время, применение интерферонов или рекомбинантных интерферонов может существенно улучшить результаты лечения.

На последнем этапе провели исследование эффективности терапии ридостином при ЮРП горта-

ни. При сравнении временного промежутка между рецидивами заболевания в опытной и контрольной группах получено достоверное различие. Так, в опытной группе рецидивы после терапии ридостином наступали через  $5,3 \pm 0,6$  месяцев, а в контрольной группе временной промежуток между рецидивами составлял  $2,6 \pm 0,3$  месяца ( $p < 0,05$ ). У одного ребенка (20 % из всей опытной группы) после проведенной 2-хкратно терапии ридостином рецидивы ЮРП прекратились. Тем самым, можно утверждать, что применение ридостина существенно улучшает эффективность проводимого консервативного лечения ЮРП, а примерно в 20 % случаях приводит к выздоровлению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что ЮРП гортани в Кемеровской области протекает на фоне высокой аллергической предрасположенности. В большинстве случаев этиологический фактор при ЮРП гортани остается не выясненным. Применение в комплексной терапии индуктора интерферона «Ридостина» в 20 % случаев приводит к выздоровлению от ЮРП гортани.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Киселев, В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов /Киселев В.И., Ляшенко А.А. – М., 2005. – 348 с.
2. Вознесенская, И.А. Папилломы верхних дыхательных путей /Вознесенская И.А. – М., 1974. – 238 с.
3. Солдатский, Ю.Л. Исходы респираторного папилломатоза /Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриев, Н.В. Щепин //Российская оториноларингология. – 2004. – № 4(11). – С. 70-73.
4. Солдатский, Ю.Л. Аджьювантная терапия рецидивирующего респираторного папилломатоза в детском возрасте /Солдатский Ю.Л. //Педиатрическая фармакология. – 2006. – №2. – С. 26-30.
5. Каримова, Ф.С. Лечение папилломатоза гортани индукторами интерферона /Каримова Ф.С., Иванченко Г.Ф., Григорян С.С. //Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 5. – С. 54-57.
6. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle /Armstrong L.R., Preston E.J., Reichert M. et al. //Clinical Infectious Diseases. – 2000. – N 31. – P. 107-109.
7. Current advances in the basic research and clinical management of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis /W.F. Bergler, K. Gotte //Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2000. – N 257. – P. 263-269.
8. Овчинников, Ю.М. Распространенность типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом /Ю.М. Овчинников, В.И. Киселев, Ю.Л. Солдатский //Вестник оториноларингологии. – 2004. – №3. – С. 29-33.
9. Human papillomavirus – 11 – associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus – 6 – associated disease /Rabah R., Lancaster W.D., Thomas R., Gregoire L. //Pediatric and Developmental Pathology. – 2001. – N 4. – С. 68-72.
10. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile – onset recurrent respiratory papillomatosis /Gabbott M., Cossart Y.E., Kan A. et al. //Journal of Clinical Microbiology. – 1997. – Dec. – P. 3098-3103.
11. Оценка образования антител к интерферону у больных ювенильным респираторным папилломатозом при интерферонотерапии /Кольцов В.Д., Чирешкин Д.Г., Онуфриева Е.К. и др. //Вестник оториноларингологии. – 1996. – № 4. – С. 25-27.
12. Нурмухаметов, Р.Х. Применение препаратов интерферона при ювенильном респираторном папилломатозе /Р.Х. Нурмухаметов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 22 с.
13. Сидоренко, С.И. Препараты интерферона и его индукторы в комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза /С.И. Сидоренко: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 21 с.
14. Molecular events in the progression of recurrent respiratory papillomatosis to carcinoma /Lele S.M., Pou A.M., Venturaet K. al. //Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126, October. – P. 1184-1188.
15. Poor antibody response against human papillomavirus in adult-onset laryngeal papillomatosis /Aaltonen L.-M., Auvinen E., Dillner J. et al. //J. Med. Microbiol. – 2001. – Vol. 50. – С. 468-471.

## СЛЕЗЫ НЕОБХОДИМЫ ЧЕЛОВЕКУ

Во время моргания по поверхности глаза распределяется слезная пленка, состоящая из трех слоев: слизистого, водяного и липидного. Преобладающим компонентом липидного слоя слезной жидкости оказался олеамид, а нарушение его количества может быть связано с таким заболеванием, как сухость глаз, сопровождающимся нарушением слезной пленки. От этого заболевания страдают от 12 до 14 миллионов американцев.

Так считает Келли Ничолс (Kelly Nichols), руководитель исследования и доцент кафедры оптометрии в Государственном университете Штата Огайо (Ohio State University). Ученые собирали и исследовали состав секрети, выделяемой крошечными, сальными железами (meibomian glands или glandulae tarsales), расположенными в толще хряща век. Используя технику масс-спектрометрии с электрораспылением, ученые смогли различить компоненты липидного слоя слезной жидкости, выделяемого железами. В настоящее время Ничолс и ее команда изучают роль олеамида в передаче клеточных сигналов, наряду с ролью, которую липид может играть в сухости глаза.

Источник: Svobodanews.ru