

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОРТАНИ У ДЕТЕЙ

В статье рассмотрена проблема диагностики предраковых заболеваний гортани, в частности папилломатоза гортани. Отдельно внимание сконцентрировано на ювенильном респираторном папилломатозе, который, не являясь предраковым состоянием в детском возрасте, в ряде случаев предшествует папилломатозу взрослых. Описаны современные методы хирургического лечения папилломатоза с использованием новых технологий.

Ключевые слова: предраковые заболевания гортани, ювенильный папилломатоз гортани, эндоларингеальная хирургия, контактная эндоскопия.

I.I. NAZHMUDINOV, PhD in Medicine, T.I. GARACHENKO, MD, Prof., D.P. POLIAKOV, PhD in Medicine, I.Yu. SEREBRYAKOVA, PhD in Medicine, I.G. GUSEYNOV

Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation

PRECANCEROUS LARYNX DISEASES IN CHILDHOOD

The article considers the problem of diagnostics of precancerous larynx diseases, in particular, laryngeal papillomatosis. Separately attention is concentrated on juvenile respiratory papillomatosis, which, not being a precancerous condition in childhood, in some cases precedes adult papillomatosis. Modern methods of surgical treatment of papillomatosis with the use of new technologies are described.

Keywords: precancerous larynx diseases, larynx juvenile papillomatosis, endolaryngeal surgery, contact endoscopy.

Предраковые заболевания гортани (ПЗГ) – это ряд болезней, вызывающих патоморфологически пограничное изменение состояния слизистой оболочки гортани с высоким риском малигнизации эпителиоцитов. Начало опухолевого роста связано с обязательными предопухолевыми изменениями в слизистой оболочке гортани, а предраковые патоморфологические изменения являются так называемой облигатной фазой развития рака. Таким образом, каждому раку предшествует свой предрак [5, 19].

Данные заболевания связаны с известным спектром профессиональных, социальных, экологических и генетических факторов риска.

К ПЗГ относят хронический гипертрофический ларингит, пахидермию гортани, лейкоплакию гортани, дисплазию слизистой оболочки, гиперкератоз слизистой оболочки, полипы голосовых складок и папилломатоз гортани.

Выделяют две большие группы предраковых заболеваний гортани: облигатный и факультативный предрак.

Облигатные предраковые заболевания гортани – это заболевания, с течением времени обязательно переходящие в злокачественное заболевание гортани. К ним относятся: хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ), дискератозы (лейкоплакия, лейкокератоз, пахидермия и т. д.), папилломатоз гортани (при некоторых типах вируса) [5, 9, 10, 19].

Факультативные предраковые заболевания гортани – заболевания, при которых малигнизация возможна, но не является обязательной. К ним относятся: контактные гранулемы, рубцовые изменения гортани. Особое внимание следует обратить на случаи, когда заболевание сопровождается дисплазией слизистой оболочки (т. е. структурными изменениями эпителия).

При лечении ПЗГ в настоящее время используется органосохраняющий принцип, который применим только при раннем выявлении данной категории заболеваний. Новые знания о физиологии голосообразования диктуют новые требования к технике и способу хирургического вмешательства.

Для детей из этой группы заболеваний характерен только рецидивирующий папилломатоз гортани (РПГ). Следует отметить, что для подросткового возраста, как правило, риска его озлокачествления нет, что не снижает тяжесть течения самого РПГ. Следует учитывать тот факт, что на сегодняшний день к детскому возрасту отнесены пациенты до 21 года, таким образом, вероятность озлокачествления папилломатоза в детском возрасте возрастает [1, 2].

Папиллома (от лат. papillus – сосок) – доброкачественное образование, развивающееся из плоского или переходного эпителия, определяющееся в виде сосочкового разрастания, выступающего над поверхностью окружающих тканей.

Папилломатоз гортани может проявляться как у взрослых, так и у детей. Различают две формы папилломатоза гортани – детский, или ювенильный (ЮРП), при котором дебют заболевания возникает до 12 лет (рис. 1), и РПГ взрослых.

Считается, что ювенильный папилломатоз более агрессивен, однако агрессивная форма папилломатоза также может встречаться и у взрослых [23, 24]. По разным данным, среди доброкачественных опухолей гортани папилломы составляют 15,9–57,5%.

ЮРП – это одновременно самое частое доброкачественное заболевание гортани у детей и вторая по частоте причина детской охриплости. Лечение данного забо-

левания зачастую представляет большую проблему из-за его тенденции к частым рецидивам и распространению по верхним дыхательным путям. Хотя наиболее часто вовлекаемым анатомическим образованием является гортань, и прежде всего голосовой отдел, рецидивирующий папилломатоз может поражать не только все верхние, но и нижние дыхательные пути и пищевод. Течение заболевания вариабельно – у некоторых пациентов наблюдаются длительные ремиссии, у других – агрессивный рост, требующий множественных хирургических вмешательств в течение многих лет [12, 17, 26]. Под «агрессивным» подразумевается такое течение болезни, при котором частота хирургических вмешательств равна или превышает 3–4 в год или выполняется более 10 операций в течение жизни, а также требуется трахеостомия [13]. Факторами риска агрессивного течения ЮРП являются дебют заболевания в возрасте до 3 лет; этиологическая роль HPV-11; изначально мультифокальное поражение [1, 7].

Рисунок 1. Ювенильный рецидивирующий папилломатоз гортани



подтверждение поражения вирусом, а остальные 60% – клиническую манифестацию. В гинекологических клиниках Соединенного Королевства было более 81 000 сообщений о случаях генитального папилломатоза в 2005 г., и распространенность данного заболевания возрастает каждый год. Такой высокий фон заболеваемости указывает на то, что возникает риск заражения детей от матери в момент родов, особенно если были выявлены генитальные кондиломы [25]. При неосложненных родах через естественные пути мать с HPV имеет высокий процент риска передачи вируса ребенку: от 1:80–1:1,500 (в среднем 1:400). В одной группе детей, страдающих ЮРП, 54% имели твердое подтверждение анамнеза заражения вирусом в процессе родов. В других исследованиях показано, что у 11% детей, матери которых имели кондиломы в период беременности, позднее был диагностирован ЮРП [23]. Пути передачи, вероятно, различаются при ЮРП и при РПГ взрослых. Симптомы этого заболевания убеждают нас в необходимости динамического контроля.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания – вирус папилломы человека, ДНК-содержащий вирус, безоболочечный икосаэдральный (20-сторонний) вирусный капсид, содержащий дважды свернутую циркулярную ДНК из 7900 базовых пар семейства паповавирусов [14, 15]. К настоящему времени определено около 100 типов этого вируса.

Роль вируса папилломы человека в образовании папиллом гортани давно признана. Датские исследователи доказали, что при исследовании в 95% единичных папиллом гортани была обнаружена позитивная ДНК HPV и его гибриды [6, 8, 27, 28]. Исследователи из Гонконга обнаружили в 59% папиллом гортани вирусы HPV6; HPV11; HPV16; HPV18 с преимуществом HPV6- и HPV11-серотипов вируса [11, 30]. Поражение вирусом папилломы 11-го серотипа более ассоциируется с дистальным поражением воздухоносных путей в отличие от поражения вирусом 6-го типа. Клинически такое проявление заболевания в течение трех лет служит важным признаком того, что в дальнейшем болезнь может распространяться дальше от первичного очага поражения [21, 29, 31]. В большинстве случаев рецидивирующий папилломатоз гортани является следствием поражения HPV6 и HPV11, а резервуаром для данной разновидности вируса служит аногенитальный тракт [24, 8]. Аногенитальный вирус папилломы человека преимущественно передается половым путем и проявляется клинически развитием генитальной кондиломы, определяющейся как «верхушка айсберга» вирусного поражения. Koutsky LA с соавт. продемонстрировал, что от 10–20% населения Соединенных Штатов в возрасте от 15 до 49 лет имеют молекулярное

При лечении ПЗГ в настоящее время используется органосохраняющий принцип, который применим только при раннем выявлении данной категории заболеваний. Новые знания о физиологии голосообразования диктуют новые требования к технике и способу хирургического вмешательства

Исследования показали, что у взрослых заражение вирусом более вероятно может проходить половым путем (оральный секс), чем в группе контроля. Поражение детей в родах, вероятнее всего, случается у юных матерей (при первых родах), страдающих генитальным папилломатозом. Кроме того, более высокая частота развития ЮРП коррелирует с невысоким социально-экономическим уровнем [30].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Ведущим клиническим симптомом является охриплость, появляется одышка при физической нагрузке. При этом чем младше ребенок, тем в большей степени на первое место выходит клиника стеноза гортани, который может стремительно нарастать. Это связано с малым поперечным сечением голосовой щели и подскладочного пространства. Как правило, сначала возникает инспираторный, а затем двухфазный стрidor. Часто даже обычные игры на свежем воздухе приводят к выраженной недостаточности дыхания у детей, страдающих ЮРП. Постепенно, с развитием заболевания, одышка нарастает, просвет гортани резко сужается папилломатозными мас-

сами и развивается стеноз – дыхательная недостаточность, вплоть до острой асфиксии.

Заболевание характеризуется достаточно бурным течением, склонностью к рецидивам. Частое развитие рецидивов вынуждает к выполнению неоднократных хирургических вмешательств, в связи с чем в большинстве случаев у пациентов развиваются рубцовые деформации гортани, иногда приводящие к сужению ее просвета и ухудшению голосовой функции. В среднем в детском и подростковом периодах жизни пациенты с ЮРП переносят около 20 хирургических вмешательств, а у 19% детей число операций превышает 40 [28]. У детей возможно развитие пневмонии. Распространение папиллом в трахею у детей диагностируют в 17–26%, в бронхи и легкие – в 5% случаев. К дистальному распространению папиллом предрасполагает начало болезни до 3-летнего возраста; более короткое время между дебютом и первой операцией; более частые операции, и прежде всего выполнение трахеостомии [21]; инфицирование HPV-11. Несмотря на тот факт, что малигнизация при ЮРП в детском возрасте не описана и возможна не ранее чем через 15 лет после дебюта болезни [2, 5], дистальное распространение процесса остается фактором риска малигнизации во взрослом возрасте [19, 27].

ЛЕЧЕНИЕ

Заболевание сопровождается иммунным дисбалансом, дисфункцией гуморального звена, изменениями гормонально-метаболического статуса. В связи с этим одно время широко использовалась интерфероновая иммунотерапия [2–4, 8, 10]. В связи с тем, что в качестве монолечения не было достигнуто достоверно значимых результатов, на сегодняшний день иммунотерапия используется в комплексе с хирургическим лечением и подбирается персонализированно – после углубленного иммунологического обследования ребенка.

Роль вируса папилломы человека в образовании папиллом гортани давно признана. Датские исследователи доказали, что при исследовании в 95% единичных папиллом гортани была обнаружена позитивная ДНК HPV и его гибриды

Основным методом лечения папилломатоза гортани при стенозе является хирургический [16, 18]. Целью оперативного вмешательства является полное удаление патологических образований с минимальным повреждением слизистой оболочки гортани. Основные задачи хирургического лечения: увеличение межрецидивного периода и максимальное сохранение функционального состояния слизистой оболочки гортани (восстановление дыхания и голосовой функции).

Эндоларингеальное удаление папиллом возможно под наркозом или местной анестезией при прямой или непрямой микроларингоскопии, с использованием современных технологий. Удаление папиллом классическим «холодным»

инструментом приводит к рубцеванию просвета гортани с последующим развитием рубцовых стенозов при определенной грубости манипулирования. Следует отметить тот факт, что удаление папиллом под местной анестезией при непрямой ларингоскопии не отвечает поставленной цели и задачам, т. к. врач не имеет достаточного обзора и возможности к манипуляции, а в педиатрической практике и вовсе не представляется возможным.

В среднем в детском и подростковом периодах жизни пациенты с ЮРП переносят около 20 хирургических вмешательств, а у 19% детей число операций превышает 40. У детей возможно развитие пневмонии. Распространение папиллом в трахею у детей диагностируют в 17–26%, в бронхи и легкие – в 5% случаев

По мнению ряда авторов, поскольку патогенез заболевания многофакторный, многочисленные методы неоперативного лечения папилломатоза гортани характеризуются индивидуальной избирательностью и у ряда больных неэффективны. К концу XX в. не было разработано ни одного абсолютно эффективного этиотропного лечения. В связи с этим все имеющиеся в настоящее время нехирургические методы лечения рассматриваются как адъювантные. На сегодняшний день создано 2 вакцины для профилактики заболевания, но, т. к. представлены единичные нерандомизированные исследования, не отвечающие критериям достоверности, рассматривать применение вакцинации в широкой практике не приходится. Наиболее популярная вакцина носит название Гардасил и применяется в более чем 50 странах [21, 29]. Это четырехвалентная вакцина, содержащая смеси высокоочищенных вирусоподобных частиц (рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18.) В ее состав входит дрожжевой белок как белковый стабилизатор, полностью безвредный для пациентов [20].

Большинство из существующих методов используются как подготовительные к применению деструктивных методик, направленных на физическую ликвидацию опухоли, и продолжают после хирургического лечения. Повторные хирургические вмешательства производят при рецидивах, которые возникают, как правило, тем чаще и интенсивнее, чем младше ребенок. Ранее удаление папиллом производили при помощи специально адаптированных щипцов при непрямой (у взрослых) и прямой (у детей) ларингоскопии. С развитием метода микрохирургической видеотехнологии оперативные вмешательства стали более щадящими и эффективными, однако и этот метод не предотвращает рецидивов.

В настоящее время для хирургического лечения РПГ используют низкоэнергетический углекислотный лазер. Оперативное вмешательство должно быть ограничено локализацией опухоли, а островки нормальной слизистой оболочки, расположенные между отдельными удаляемыми папилломами, должны быть сохранены как центры будущей эпителизации. Папилломы должны быть удалены

Рисунок 2. Слизистая оболочка голосовой складки при папилломатозе. Граница между папилломой и здоровой тканью. Контактная эндоскопия, увел. 60



Рисунок 3. Папиллома слизистой оболочки голосовой складки. Контактная эндоскопия, увел. 60



достаточно радикально, но в пределах их «сращения» с подлежащими тканями, чтобы уменьшить риск возникновения рецидива и рубцового стеноза гортани. Особенное внимание уделяют папилломам, расположенным в передней комиссуре, поскольку именно здесь возможны спаечные процессы, ведущие к сращению передних частей голосовых складок. Некоторые авторы рекомендуют, особенно при оперировании детей, оставлять в этой области

небольшие участки папилломы для уменьшения риска возникновения спаечного процесса.

Нами было прооперировано 119 взрослых с РПГ и 39 детей с ЮПГ. Именно полное удаление патологической ткани увеличивает межрецидивный период, что было нами доказано на примере взрослых больных, которым проводилась фотодинамическая терапия и повторное иссечение пораженных участков слизистой оболочки гортани, выявленных фотодинамическим воздействием. У детей мы используем контактную эндоскопию интраоперационно для выявления распространенности патологического процесса, что расширяет возможность выявления границ здоровой ткани по сравнению с традиционной микроларингоскопией (рис. 2, 3).

Нами был разработан способ лечения папилломатоза гортани (патент № RU 2445027 от 20.03.2012). Особенность методики заключается в одномоментном сочетании мукозэктомии и абляции слизистой оболочки гортани расфокусированным лучом лазера с постепенным изменением мощности от 3,5 до 8 Вт (рис. 4, 5).

Рисунок 4. Ребенок 5 лет, ЮПГ. Прямая ларингоскопия, до операции



Рисунок 5. Ребенок 5 лет, ЮПГ. Прямая ларингоскопия после удаления папиллом с помощью CO2-лазера

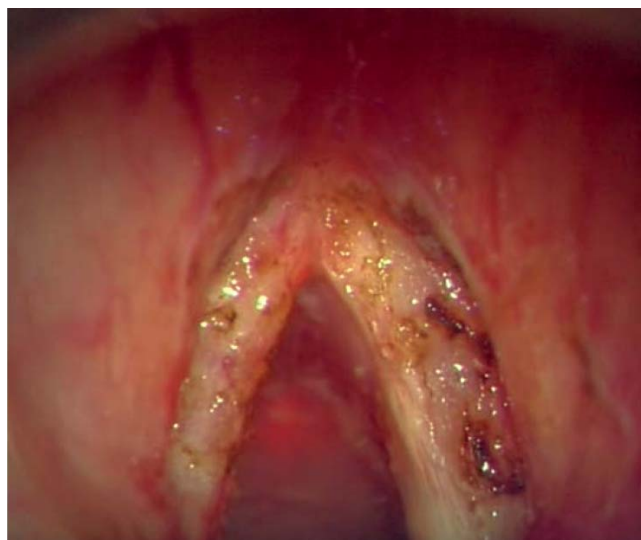
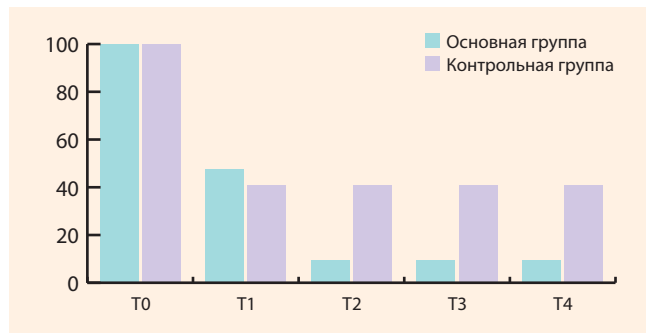


Рисунок 6. Сравнительная характеристика динамики функционального состояния гортани (в баллах) у больных ЮПГ в течение визитов Т0-Т4



Сравнительная характеристика групп больных ЮПГ, оперированных по разработанной нами методике и группы сравнения, получавших традиционное хирургическое

пособие, представлена на рисунке 6 (визиты Т0-Т4 – обследование через месяц, 3 месяца, год после лечения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты использования CO₂-лазера в сочетании с контактной эндоскопией у больных РПГ всех возрастных групп, в том числе и детей, позволяют прогнозировать некоторое увеличение межрецидивного периода и уменьшение риска развития ятрогенных рубцовых изменений в гортани. Тем не менее необходимы дальнейшие рандомизированные мультиполярные исследования и анализ полученных данных в этом направлении.

Остается актуальным поиск этиотропных методов лечения рецидивирующего папилломатоза гортани совместными усилиями отоларингологов, иммунологов и вирусологов.



ЛИТЕРАТУРА

- Вергейчик Г.И. Папилломавирусная инфекция верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики. *Вестник оториноларингологии*, 2010, 2: 74-78.
- Гаращенко Т.И., Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Исследование иммунологических показателей у детей с папилломатозом гортани и возможные пути иммунокоррекции. *Вестн. оторинолар.*, 1996, 4: 15-18.
- Давыдова М.Г. Опыт лечения рецидивирующего папилломатоза гортани. *Российская оториноларингология*, 2013, 3: 32-34.
- Каримова Ф.С. Противорецидивное лечение папилломатоза гортани. СПб. Материалы XVI Съезда оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий», Сочи, 21-24 марта 2001: 469-473.
- Нажмудинов И.И., Саидов М.З., Дайхес Н.А. и др. Патоморфологические и иммуногистохимические особенности исследования операционного и биопсийного материала при предраковых заболеваниях гортани. *Astana Medical Journal. Специальный выпуск*, 2016, 1: 200-204.
- Свиштушкин В.М. Папилломатоз гортани. *Вестник оториноларингологии*, 2013, 2: 79-85.
- Солдатский Ю.Л. Частота инфицированности слизистой оболочки глотки вирусами папилломы человека у детей, страдающих папилломатозом гортани. *Российская оториноларингология*, 2008, 6: 128-133.
- Чирешкин Д.Г. Папилломатоз как причина хронической обструкции гортани у детей. *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*, 1993, 3: 43-50.
- Pfister H. Human papillomavirus and skin cancer. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.*, 2003, 31: 52-56.
- Abdulkarim B, Sabri S, Deutsch E, et al. Antiviral agent cidofovir restores p53 function and enhances the radiosensitivity in HPV-associated cancers. *Oncogene*, 2002, 21: 2334-2346.
- Chu NR, Wu HB, We T, et al. Immunotherapy of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing tumour by administration of fusion protein comprising Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin (BCG) hsp65 and HPV16 E7. *Clin Exp Immunol*, 2000, 121: 216-225.
- Coleman N, Birley HDL, Renton AM et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1994, 102: 768-774.
- Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope*. 1994;104 (5 Pt 1):523-7.
- Florin L, Sapp C, Streeck RE and Sapp M. Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins. *J. Virol.*, 2002, 76: 10009-10014.
- Guillou L, Sahli R, Chabert P, Monnier P, Cuttat JF, Costa J. Squamous cell carcinoma of the lung in a nonsmoking, nonirradiated patient with juvenile laryngotracheal papillomatosis. Evidence of human papillomavirus-11 DNA in both carcinoma and papillomas. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15(9): 891-8.
- Hartnick CJ, Boseley ME, Franco RA, et al. Efficacy of treating children with anterior commissure and true vocal fold respiratory papilloma with the 585-nm pulsed-dye-laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133: 127-130.
- Kalantari M, Calleja-Macias IE, Tewari D et al. Conserved methylation patterns of human papillomavirus type 16 DNA in asymptomatic infection and cervical neoplasia. *J. Virol.*, 2004, 78: 12762-12772.
- Lindeberg H, Elbrond O Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients. *Clin Otolaryngol*, 1989, 14: 333-342.
- Papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1944-1956.
- Penalzoza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martinez SE, Fierro-Velasco FJ, Penalzoza-Gonzalez JM, Sanchez-Corona J Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126: 1119-1123.
- Monnier P. Pediatric Airway Surgery. 2011.
- Quiney RE, Wells M, Lewis FA, Terry RM, Michaels L, Croft CB Laryngeal papillomatosis: correlation between severity of disease and presence of HPV 6 and 11 detected by in situ DNA hybridisation. *J Clin Pathol*, 1989, 42: 694-698.
- Rees CJ, Halum SL, Wijewickrama RC, et al. Patient tolerance of in-office pulsed dye laser treatments to the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134: 1023-1027.
- Rees CJ, Postma GN, Koufman JA. Cost savings of unsedated office-based laser surgery for laryngeal papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116: 45-48.
- Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, et al. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral subtyping and cofactors. *Laryngoscope*, 1997, 107: 915-918.
- Siegel SE, Cohen SR, Isaacs HJ, Stanley P Malignant transformation of tracheobronchial juvenile papillomatosis without prior radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1979, 88: 192-197.
- Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, et al. Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomatosis using the polymerase chain reaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 119: 554-557.
- Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*, 2012, 45(3): 671-94.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 271-278.
- Weiss MD, Kashima HK Tracheal involvement in laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*, 1983, 93: 45-48.
- zur Hausen H, de Villiers EM Human papillomaviruses. *Annu Rev Microbiol*, 1994, 48: 427-447.