

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОУ «ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»**

На правах рукописи

УДК 616.22-006.52-089-053.2

ШАМСИДИНОВ БОБОНАЗАР НАСРИДИНОВИЧ

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И
РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ
ГОРТАНИ**

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
14.01.03 – Болезни уха, горла и носа**

**Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Гаффарова Матлуба Абдузунуновна**

Душанбе – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	5
Введение.....	7
Общая характеристика работы.....	12
Глава 1. Современное состояние проблемы папилломатоза гортани у детей (обзор литературы).....	20
1.1. Этиология и патогенез респираторного папилломатоза у детей.....	20
1.2. Морфологическая характеристика папиллом гортани.....	32
1.3. Клиника папилломатоза гортани.....	35
1.4. Современные методы диагностики и лечения респираторного папилломатоза у детей.....	39
Глава 2. Материал, методы и объем проведенных исследований.....	48
2.1. Общая характеристика обследованных детей и объем исследований.....	48
2.2. Методы исследования.....	50
2.2.1. Непрямая и прямая ларингоскопия.....	50
2.2.2. Фиброларингоскопия.....	51
2.2.3. Исследование функция внешнего дыхания.....	52
2.2.4. Рентгенологические методы исследования.....	53
2.2.5. Цитологическое исследование.....	54
2.2.6. Гистологическое исследование.....	54
2.2.7. Типирование папилломавирусов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).....	55
2.2.8. Иммунологическое исследование.....	55
2.2.9. Исследование интерферонового статуса.....	56
2.3. Методы статистического анализа.....	58
Глава 3. Результаты ретроспективного анализа детей с папилломатозом гортани	59
3.1. Клиническая характеристика детей с папилломатозом гортани.....	59

3.2. Результаты обследования детей с папилломатозом гортани.....	70
Глава 4. Результаты проспективного исследования детей с папилломатозом гортани	79
4.1. Клиническая характеристика детей с папилломатозом гортани.....	79
4.2. Результаты обследования детей папилломатозом гортани.....	92
Глава 5. Анализ результатов лечения детей с папилломатозом гортани (ретроспективная группа).....	103
5.1. Эндоларингеальная хирургия при лечении папилломатоза гортани у детей (монотерапия) (1 группа)	105
5.2. Эндоларингеальное удаление папиллом в сочетании с адьювантной терапией вифероном (2 группа).....	115
5.3. Комбинированное лечение папилломатоза гортани у детей, состоящее из эндоларингеального удаления папиллом с использованием проспирина (3 группа).....	123
5.4. Способ лечения, включающий эндоларингеальное удаление папиллом в сочетании с реафероном ЕС (4 группа).....	130
5.5. Оценка эффективности лечения эндоларингеального удаления папиллом в сочетании с применением циклоферона и электрофореза с гидрокортизоном (5 группа).....	137
5.6. Способ хирургического лечения папилломатоза гортани, с применением циклоферона и амиксина® (6 группа).....	144
5.7. Способ хирургического лечения папилломатоза гортани с использованием тактивина и ацикловира (7 группа).....	151
Глава 6. Результаты лечения детей с папилломатозом гортани (проспективная группа). Определение оптимальной лечебной тактики.....	161
6.1. Алгоритм выбора лечебной тактики с использованием гелий-неонового лазера и эндоларингеального удаления папиллом (1 группа).....	165
6.2. Оценка эффективности лечения эндоларингеального удаления папиллом	

в сочетании с применением гелий-неонового лазера и генферона®ЛАЙТ (2 группа).....	178
6.3. Результаты лечения папилломатоза гортани при хирургическом удалении папиллом с использованием изопринозина и полиоксидония (3 группа).....	187
6.4. Анализ эффективности лечения сочетанного эндоларингеального удаления папиллом с применением ацикловира и изопринозина с гелий-неоновым лазером (4 группа).....	196
6.5. Сравнительная оценка эффективности лечения, включающего удаление папиллом в сочетании с циклофероном и полиоксидонием на фоне гелий-неонового лазера (5 группа).....	205
6.6. Оценка результатов сочетанного эндоларингеального удаления папиллом с использованием гелий-неонового лазера на фоне применения полиоксидония и гроприносина® (6 группа).....	214
6.7. Результаты комплексной терапии, сочетающей эндоларингеальное удаление папиллом с применением гелий-неонового лазера на фоне приёма кагоцела и гроприносина® (7 группа).....	223
Глава 7. Реабилитационные и профилактические мероприятия при папилломатозе гортани у детей	235
Обсуждение результатов.....	245
Заключение. Основные научные результаты исследования.....	260
Список литературы	264
Приложение.....	295

Список сокращений и условных обозначений

АД	атопический дерматит
АР	аллергический ринит
БА	бронхиальная астма
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека.
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барра
ВЧ ИВЛ	высокочастотная искусственная вентиляция легких
ГМ-КСФ	гранулоцитарно - макрофагально- колониестимулирующий фактор
ГБАО	Горно- Бадахшанская автономная область
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
И-3-К	индол-3-карбинол
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИРИ	иммунорегуляторный индекс
ИФН	интерферон
КТ	компьютерная томография
МЗиСЗН	Министерство здравоохранения и социальной защиты населения
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	магнитно – резонансная томография
МОС ₂₅	мгновенная объемная скорость на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких
МОС ₅₀	мгновенная объемная скорость на уровне 50% форсированной жизненной емкости легких
МОС ₇₅	мгновенная объемная скорость на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких

НМЦ	Национальный медицинский центр
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ	объем форсированного выдоха за первую секунду
ПВИ	папилломавирусная инфекция
ПГ	папилломатоз гортани
ПОС	пиковая объемная скорость
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РШМ	рак шейки матки
РП	респираторный папилломатоз
РРП	рецидивирующий респираторный папилломатоз
РРП	районы республиканского подчинения
РНК	рибонуклеиновая кислота
СКТ	спиральная компьютерная томография
ТГМУ	Таджикский государственный медицинский университет
ФВД	функция внешнего дыхания
ФДТ	фотодинамическая терапия
ЦМВ	цитомегаловирус
ЮРП	ювенильный респираторный папилломатоз
CIN	цервикально-интраэпителиальные неоплазии
HPV	human papilloma virus (вирус папилломы человека)
IFN	интерферон
IL	интерлейкин
NK	нулевые клетки
p53	онкопротеин, фактор апоптоза
Th	T-хелперы
TNF	фактор некроза опухоли-альфа (англ. tumor necrosis factor)

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации

Несмотря на успехи, достигнутые за последние годы в решении проблем респираторного папилломатоза, важнейшие вопросы в плане диагностики, хирургического и консервативного лечения (противорецидивное), а также прогнозирования течения и исхода заболевания остаются нерешенными. Поэтому проблема лечения респираторного папилломатоза является одной из наиболее важных и актуальных в оториноларингологии. Её значимость обусловлена тем, что, поражая гортань, папилломатозные разрастания суживают её просвет, что приводит к нарушению голосообразовательной и дыхательной функции. Развивающаяся в связи с этим хроническая респираторная гипоксемия является причиной нарушений физического, психомоторного и эмоционального развития ребенка [Свистушкин В.М. и др., 2017; Егоров В.И. и др. 2018; Малец Е.Л., 2018; Малыгина В.В., 2018; Мустафаев Д.М. и др., 2018; Fita A.M. et al., 2015; Best S.R. et al., 2017; Deenadayal D.S. et al., 2018; Zephania S.A. et al., 2019; Seedat R.Y., 2020].

За последние годы во всем мире, в том числе и в Республике Таджикистан, сохраняется тенденция к увеличению числа пациентов с папилломатозом гортани, при этом возрастает количество больных с тяжелой обтурирующей и распространенной формами заболевания, ухудшается качество их жизни в результате ограничения физической и социальной активности, в то время как одной из важных задач современной медицины является улучшение качества жизни детей, снижение заболеваемости, обеспечение возможности полноценного развития ребенка [Мрочко И.В., и др. 2013; Солдатский Ю.Л., 2016; Волкова К.Б., 2017; Нажмудинов И.И., 2018; Chadha N.K., 2017; Goon P.K., 2017; Sawant M.R., 2017; Malabanan M.L. et al., 2018; Swain S.K. et al., 2019]. Несмотря на то, что современная медицина достигла больших успехов в разработке разных способов консервативного и хирургического лечения папилломатоза гортани, результаты их не всегда удовлетворительны. Заболевание часто рецидивирует, плохо

поддается лечению.

Основным методом лечения детей с рецидивирующим респираторным папилломатозом на сегодняшний день остается хирургический, несмотря на то, что, по сути, он является паллиативным. Микроларингоскопия и эндоларингеальная микрохирургия значительно расширили лечебные возможности при папилломатозе гортани. Введение в хирургическую практику щадящих эндоскопических технологий, современного анестезиологического обеспечения позволяет минимизировать риск развития осложнений при эндоларингеальных операциях, в том числе и у пациентов младшего возраста [Тулебаев Р.К., 2016; Усманова С.Ш. и др., 2017; Гусейнов И.Г., 2018; Shamim F. et al., 2015; Workeneh S.A. et al., 2017].

Установлен факт большей эффективности лечения папилломатоза гортани с использованием комплексного метода, сочетающего хирургическое вмешательство с использованием адьювантной терапии, по сравнению с общепринятым лечением [Дайхес Н.А. и др., 2015; Кирасирова Е.А. и др., 2015; Портнов Г.В., 2016; Мазин Н.К. и др., 2018; Ahn J. et al., 2016; Andrew J.B. et al., 2016; Meacham R.K. et al., 2017; Zur K.V. et al., 2017; Donovan B. et al., 2018; Rosenberg T. et al., 2019].

Однако, несмотря на многообразие лекарственных препаратов, методов и технического оснащения, проблема далека от разрешения, частота рецидивов остается высокой, особенно у детей младшего возраста, и не имеет тенденции к снижению. Так, в 28% случаев РРП встречается в первые 6 месяцев жизни. Около 25% заболевших выявляется в возрасте до 1 года, затем следует пик – 75% в возрасте от 3 до 5 лет, что, вероятно, связано с так называемым физиологическим иммунодефицитом, функциональной незрелостью иммунной системы и системы ИФН [Исаков В.А. и др., 2014; Лусс Л.В., 2015; Кушнарцева М.В., 2016; Савенкова М.С. и др., 2016; Сагымбаева А.А., 2016; Юнусова Е.И. и др., 2018].

Данные обстоятельства побуждают в целях оптимизации лечения детей с респираторным рецидивирующим папилломатозом менять схемы терапии, с учетом качества лечения данной патологии, искать новые группы препаратов,

воздействующих на различные звенья иммунитета и противовирусную активность организма, разрабатывать реабилитационные мероприятия.

Анализ данных литературы отечественных и зарубежных авторов, занимающихся проблемами респираторного папилломатоза у детей, указывает на отсутствие единого мнения о состоянии иммунологической защиты организма, что и обусловило необходимость изучения иммунологических показателей, не только для установления возможно имеющегося дефицита, но и для подбора адекватной научно-обоснованной патогенетической терапии.

Исследования, направленные на изучение проблемы папилломатоза гортани у детского населения в различные возрастные периоды, в Республике Таджикистан не проводились. Выявление закономерностей и медико-социальных аспектов респираторного папилломатоза детского населения на современном этапе является важной и актуальной задачей, позволяющей своевременно диагностировать заболевание, усовершенствовать, разработать и внедрить оптимальные схемы лечения. Опыт клиники, занимающейся этой проблемой на протяжении более 25 лет и основанный на длительном лечении и наблюдении большого числа пациентов, с впервые выявленным заболеванием, так и повторно госпитализированных в детское оториноларингологическое отделение после хирургического и противорецидивного лечения, позволяет проанализировать ошибки диагностики и лечения детей с респираторным папилломатозом.

Таким образом, папилломатоз гортани - заболевание со сложным этиопатогенезом, требующее комплексных подходов в диагностике и лечении, а также разработки методов профилактики и реабилитации. Необходимость повышения эффективности лечения папилломатоза гортани у детей указывает на актуальность темы, отсутствие данных об эффективности имеющихся комбинированных методов лечения на частоту рецидивирования папилломатоза гортани, динамику иммунологических показателей и, особенно, на отдаленные результаты лечения, подтверждают важность и значимость проведенного исследования. Разработка и внедрение в клиническую практику комплексных методов на основе передовых технологий существенно улучшит результаты

лечения этого заболевания.

Степень изученности научной проблемы

Учитывая высокую распространенность ПГ, эта проблема широко изучается и дискутируется среди научного сообщества стран всего мира. Мы изучили работы отечественных ученых [Мустафаев Д.М. и др. 2015; Мустафаев Д.М. и др. 2015; Рябова М.А. и др. 2015; Гусейнов И.Г., 2018; Свистушкин В.М. и др., 2019], авторов ближнего [Заболотный Д.И. и др., 2014; Чернокур А.А., 2014; Сагымбаева А.А. и др., 2016; Жайсакова Д.Е. и др., 2017] и дальнего зарубежья [Wicox L.J. et al., 2014; Donne A.J. et al., 2016; Campisi P., 2017; Chadha N.K., 2017; Rizka F. P. et al., 2017]. При этом выяснилось, что истинная распространенность респираторного папилломатоза до конца не определена. Так, распространенность папилломатоза гортани в США составляет 4,3 на 100 000 детей, в Дании - 3,62 на 100 000, в Канаде среди детей до 14 лет - 0,24 на 100 000 чел, в Великобритании 1,42 на 100 000 человек, в Московской области РФ - 2,3 на 100 000 детей [Егоров В.И. и др., 2018; Мустафаев Д.М. и др., 2018; Donne A.J. et al., 2016; Campisi P., 2017].

Эпидемиологические данные о распространенности папилломатоза гортани в РФ отсутствуют, как и не разработаны методы лечения данной патологии с целью уменьшения частоты рецидивов. При этом данная информация представляет научный интерес и имеет практическое значение в связи с наблюдающимся в последнее время ростом заболеваемости папилломатозом гортани у детей.

Данные литературы свидетельствует о сложности проблемы респираторного папилломатоза и значительном интересе исследователей к различным аспектам данной патологии [Рябова М.А. и др. 2015; Волкова К.Б. и др., 2016; Wong J.L. et al., 2014; Novakovic D. et al., 2018]. Совершенствование программы обследования и лечения пациентов с папилломатозом гортани, прогнозирование отдаленных результатов в послеоперационном периоде должны заключаться в формировании рациональной комплексной терапии, способах динамического наблюдения на системном, органном, тканевом и клеточно - органном уровнях, свойстве функционирования организма, что позволит оптимизировать лечение, увеличить

межрецидивный период, улучшить качество жизни [Богомильский М.Р. и др., 2013; Захарова И.Н. и др., 2014; Кирасирова Е.А. и др., 2015; Малыгина В.В., 2018; Kono T. et al., 2017; Swain S.K. et al., 2019]. Снижение заболеваемости папилломатозом гортани возможно путем проведения профилактических и лечебных мероприятий с целью раннего выявления очагов дисплазии в эпителии гортани [Старостина С.В. и др., 2019; Fita A.M. et al., 2015; Karatayli-Ozgursoy S. et al., 2016; Kono T. et al., 2017; Ongkasuwan J. et al., 2017; Swain S.K. et al., 2019] в учреждениях общей лечебной сети и специализированных оториноларингологических отделениях, клиниках.

Теоретическое и методологические основы исследования

Теоретической базой исследования явились проведенные ранее и опубликованные работы авторов ближнего и дальнего зарубежья, отечественных учёных по проблеме распространённости, диагностики, лечения и профилактики, папилломатоза гортани у детей.

В настоящей работе использованы статистические и клинические данные, ретроспективного анализа историй болезни детей папилломатозом гортани и проспективного исследования заболеваемости папилломатоза гортани у детей, с учётом пола, возраста, региона проживания, факторов риска. Оценена эффективность различных методов хирургического (эндоларингеальное удаление папиллом под эндотрахеальным наркозом холодными инструментами - гортанными полипными щипцами и эндоларингеальное удаление папиллом с применением струйного инъекционного метода искусственной вентиляции легких с использованием опорной и оптической системы) и консервативного лечения с применением различных комбинаций противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в сочетании с гелий-неоновым лазером.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Повышение эффективности лечения папилломатоза гортани у детей за счет применения комбинации различных препаратов в сочетании с лазерной терапией, определение оптимального способа ИВЛ.

Объект исследования

Объектом исследования оказались истории болезней 140 детей с папилломатозом гортани в возрасте от 1 года до 15 лет (ретроспективная часть), которые в период с 1997 по 2006 г. находились на стационарном лечении в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗ и СЗН Республики Таджикистан. Объектом исследования явились 132 ребенка в возрасте от 1 года до 15 лет, которые находились на обследовании и лечении в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗ и СЗН Республики Таджикистан в период с 2007 по 2016 г. (проспективная часть исследования).

Предмет исследования

Предметом изучения являлось установление факторов риска развития заболевания, причин рецидива папилломатоза гортани, клинических форм заболевания, возрастных особенностей болезни, морфо-цитологической картины папиллом, иммунологических параметров, противовирусной системы защиты организма, виды хирургического вмешательства, свойства, применяемых лекарственных препаратов, особенности воздействия гелий-неонового лазера, мер профилактики.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ и проспективное исследование, используемых в практике методов лечения папилломатоза гортани у детей, выявить их преимущества и недостатки.

2. Проанализировать причины и соответствующие им факторы риска развития и рецидива папилломатоза гортани у детей.

3. Усовершенствовать методику хирургического удаления папиллом с использованием струйного (инжекционный) метода искусственной вентиляции

легких.

4.Изучить эффективность различных методов лечения папилломатоза гортани. Оценить эффективность комбинированного лечения папилломатоза гортани.

5.Оценить значение иммунного и интерферонового статуса для клинического течения заболевания, предложить способ его контроля и коррекции в процессе лечения

6.Организация комплекса профилактических и лечебных мероприятий по ранней диагностике папилломатоза гортани у детей, предупреждения рецидивов.

7.Разработать рекомендации по совершенствованию организационных мероприятий, необходимых для раннего прогнозирования, выявления и устранения нерешенных вопросов в диагностике, лечении и реабилитации детей с папилломатозом гортани.

Методы исследования

Для решения поставленных задач в данной работе были применены клинические исследования, исследование ЛОР-органов, эндоскопическое исследование гортани (прямая и непрямая ларингоскопия, фиброларингоскопия), рентгенологическое исследование (обзорная рентгенография, КТ, МРТ) органов шеи и грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, ПЦР диагностика, иммунологические, цитологическое и морфологические исследования, анкетирование больных.

Область исследования

Результаты исследования соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по научной специальности 14.01.03 - Болезни уха, горла и носа, пунктам 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Этапы исследования

На I-ом этапе исследования для определения факторов риска, клинических проявлений, сроков госпитализации, частоты рецидивов, функциональных нарушений, сравнения эффективности, применяемых методов лечения проведен анализ истории болезней 140 детей с папилломатозом гортани в возрасте от 1 года

до 15 лет, которые в период с 1997 по 2006 г. находились на стационарном лечении в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗ и СЗН Республики Таджикистан.

На II -ом этапе проведено комплексное обследование и лечение 132 детям с папилломатозом гортани в возрасте от 1 года до 15 лет, которые находились в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра и на базе кафедры оториноларингологии Государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» МЗ и СЗН РТ в период с 2007 по 2016 г.

Основная и информационная и исследовательская базы

В работе была изучена научная информация: материалы диссертаций, съездов конференций, симпозиумов, научные статьи журналов, монографии авторов ближнего и дальнего зарубежья и отечественных учёных.

Достоверность диссертационных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом наблюдений. Обследовано 132 ребенка с папилломатозом гортани. Проведен ретроспективный анализ 140 историй болезни детей, находившихся на лечении в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗ и СЗН Республики Таджикистан. Используются принципы рандомизации, стратификации, сравнения с контролем, дифференцированного статистического анализа полученных результатов.

Научная новизна исследование

В работе решена новая научная проблема современного комплексного подхода к лечению папилломатоза гортани у детей. Впервые дана сравнительная оценка эффективности различных вариантов лечения и их комбинаций, применяемых с противорецидивной целью у детей с респираторным папилломатозом, на основании динамики клинического течения заболевания, морфо-функциональных изменений, показателей иммунного и интерферонового статусов. Определен дифференцированный подход к терапии респираторного

папилломатоза с учетом тяжести течения и формы заболевания. Дано обоснование патогенетической роли выявленных нарушений в развитии папилломатоза гортани у детей. Установлены определенные закономерности в динамике восстановления утраченных функций гортани в зависимости от избранных вариантов комбинированного лечения. Применение щадящей эндоскопической эндоларингеальной микрохирургия для радикального удаления папиллом гортани с использованием способа струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких в качестве анестезиологического обеспечения позволило минимизировать риск развития осложнений, у пациентов младшего возраста. Впервые изучено влияние проводимой терапии на показатели иммунного и интерферонового статусов. Предложены варианты терапии рецидивирующего папилломатоза гортани с применением иммуностимулирующих и противовирусных препаратов.

Теоретическая ценность исследования заключается в том, что основные положения исследования, вопросы диагностики и лечения папиллом гортани могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов, ЛОР-кабинетах поликлиник и ЛОР-отделениях областных и Республиканских больниц, а также при составлении программ по подготовке высококвалифицированных оториноларингологов.

Практическая ценность исследования

1. На основании результатов научного исследования разработана схема диагностики, лечения и профилактики рецидива папилломатоза гортани у детей, включающая эндоларингеальное удаление папиллом гортани в сочетании с различной комбинацией лекарственных средств и лазерной терапии, которые способствуют восстановлению утраченной дыхательной и голосовой функции гортани.

2. В практику внедрен метод щадящего эндоларингеального хирургического вмешательства с применением оптических систем при папилломатозном процессе на голосовых складках.

3. Оценка характера течения заболевания, прогнозирования его исхода и

выбора типа иммуномодулирующей и интерфероновой терапии, основаны на определении иммунного и интерферонового статуса.

4. Предложенный комбинированный метод лечения детей с папилломатозом гортани демонстрирует его преимущества перед другими способами лечения.

5. Доказано преимущество применения наркоза со струйной высокочастотной искусственной вентиляцией легких, который обеспечивает выполнение операции при полном обзоре операционного поля с максимальным функциональным результатом перед традиционными методами операции.

6. Использование медикаментозного лечения в сочетании с психотерапией и фонопедическими занятиями способствуют восстановлению голосовой и дыхательной функций.

7. Разработаны критерии для формирования группы риска с целью раннего выявления папилломатоза гортани у детей. Для снижения заболеваемости рекомендовано проведение профилактических осмотров с применением комплексного метода исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Изучение факторов риска, клинико-функциональных особенностей течения заболевания с использованием цито-морфологических, функциональных, иммунологических исследований, полимеразной цепной реакции эффективны для ранней диагностики и своевременного начала комплексного противорецидивного лечения папилломатоза гортани у детей.

2. Щадящая эндоларингеальная микрохирургия с применением высокочастотной искусственной вентиляции легких является эффективным методом анестезиологического обеспечения при хирургическом лечении папилломатоза гортани у детей.

3. Показана значимость предложенных комбинированных способов лечения папилломатоза гортани у детей, по сравнению с традиционными.

4. Выяснить эффективность комбинированного лечения папилломатоза гортани у детей путем оценки ближайших и отдаленных результатов на основе функциональных показателей.

5. Папилломатоз гортани у детей протекает на фоне сдвига показателей иммунного и интерферонного статусов, а динамика их восстановления под действием препаратов, обладающих иммуномодулирующей, противовирусной и антигуморальной активностью, отражает эффективность патогенетической терапии заболевания.

6. Предложенный комбинированный метод лечения детей с папилломатозом гортани в сочетании с психотерапией и фонопедическими занятиями способствует раннему восстановлению голосовой и дыхательной функций и демонстрирует его преимущества перед другими способами лечения.

7. Предложенная схема реабилитационных и профилактических мероприятий способствует предупреждению развития и рецидивирования папилломатоза гортани у детей.

Личный вклад соискателя

Автором совместно с научными руководителями выбрана тема диссертации, определены цель и задачи, объект исследования, базы и методы исследования клинического материала. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, разработаны алгоритмы обследования детей (100%). Автор самостоятельно проводил работу с архивными данными, обследовал детей с папилломатозом гортани, систематизировал материал диссертационного исследования, лично проводил оперативное и консервативное лечение, реабилитационные мероприятия, диспансерное наблюдение за детьми с респираторным папилломатозом (100%). Ведение историй болезни, заполнение карт стационарного больного проводились лично автором (100%). Забор материала для диагностики ВПЧ осуществлялся соискателем (100%). Самостоятельно была составлена электронная база данных, проводилась статистическая обработка материала, разработан дизайн графического представления результатов исследования, написаны статьи и главы диссертации. Доля личного участия автора в проведении данного исследования составила 100%, в анализе, систематизации и обосновании полученных выводов, написании статей и глав диссертации – 100%.

Основные научные результаты отражены соискателем в монографии, личный вклад автора – 90%, в статьях в журналах, включенных в перечень научных изданий ВАК при Президенте РТ для опубликования результатов диссертационных исследований, личный вклад автора - 90%, в рецензируемых сборниках научных статей, материалах международных и республиканских научно-практических конференций, методических рекомендациях, учебном пособии, личный вклад автора - 90%. Анализ и обобщение материалов по всем направлениям исследования проведены лично автором (100%).

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Основные положения диссертационного исследования доложены на 55-й ежегодной научно - практической конференции Таджикского государственного медицинского университета, посвященной 75-летию член-корр. РАМН, профессора Ю.Б.Исхаки «Актуальные вопросы семейной медицины» (Душанбе, 2007); на XI конгрессе педиатров Евроазиатских стран (Душанбе, 2011); на Республиканской научно-практической конференции отоларингологов с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии», посвященной 80-летию член-корр. РАМН профессора Ю.Б.Исхаки (Душанбе, 2012); II - научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний в детской оториноларингологии» (Ташкент, 2012); Республиканской научно - практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» (Самарканд, 2014); XXII научно - практической конференции с международным участием ГОУ ИПО в СЗ РТ «Роль последипломного образования в развитие медицины РТ» (Душанбе, 2016). Апробация диссертации проведена на межкафедральной научной конференции кафедр оториноларингологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино и ГОУ ИПО в СЗ РТ, хирургических болезней и эндохирургии ГОУ ИПО в СЗ РТ (Душанбе, 2020), Республиканском научно-практическом обществе оториноларингологов и хирургов (Душанбе, 2018 - 2020).

Опубликование результатов диссертации. По материалам диссертации,

опубликованы 70 научных статей, из них 19 - в изданиях, рецензируемых ВАК при Президенте РФ, получен 1 патент на изобретение, 9 удостоверений на рационализаторские предложения.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 296 страницах компьютерного текста, состоит из списка сокращений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, списка литературы, иллюстрирована 56 таблицей, 49 рисунками. Список литературы включает в себя 226 источников, из них 103 работы на русском и 123 на иностранных языках.

Глава 1. Современное состояние проблемы папилломатоза гортани у детей (обзор литературы)

1.1. Этиология и патогенез респираторного папилломатоза у детей

Папилломатоз гортани (ПГ) представляет одну из сложных проблем современной детской оториноларингологии. За последние годы во всем мире, в том числе и в Республике Таджикистан, отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости папилломатозом гортани. Важность данной проблемы обусловлена частыми рецидивами, ростом и тенденцией к озлокачествлению, что вызывает расстройство важных функций организма - дыхательной и голосообразовательной [4, 17, 23, 25, 40, 42, 51, 58, 68, 73, 105, 106, 114, 120, 124, 130, 156, 168, 202, 205]. Это, в свою очередь, приводит к падению уровня жизни, формированию социальной переадаптации пациентов, требующих внимания специалистов и определенной психологической коррекции. Лечение и реабилитация детей, страдающих ПГ, является важной проблемой современной клинической медицины.

Различают ювенильный респираторный папилломатоз (у детей и подростков) и папилломатоз у взрослых. За рубежом предложено деление папилломатоза гортани не на «ювенильный» и «папилломатоз гортани взрослых», а на «агрессивный» и «неагрессивный». ПГ считается «агрессивным» у пациентов, которым проведено 10 и более эндоларингеальных вмешательств или свыше 3-х операций за год, а также при распространении процесса на подголосовое пространство. Ювенильный папилломатоз гортани (Childhood-onset recurrent respiratory papillomatosis)-заболевание, в большинстве случаев вызванное перинатальным инфицированием ребенка от больной матери ВПЧ низкого онкогенного риска (ВПЧ 6 и ВПЧ 11 типов). Проявляется обычно у детей в возрасте до 10 - 14 лет. Дети, страдающие ювенильным рецидивирующим папилломатозом гортани, чаще первенцы, рождены юными матерями, при этом роды вагинальные [15, 19, 23, 26, 32, 70, 86, 100, 103, 106, 111, 122, 123, 127, 133,

137, 142, 144, 190, 216].

Юношеские папилломы, как правило, носят распространенный характер. Склонны к распространению на все отделы слизистой оболочки гортани, бурно рецидивируют, особенно у детей младшего возраста, вызывая дыхательный стеноз, что требует частых повторных операций по удалению папиллом, не озлокачиваются. В последнее время появилась гипотеза, согласно которой развитие новообразований в гортани может спонтанно завершиться в любой момент. Спонтанная ремиссия наблюдается приблизительно в 25 - 30% случаев, что, возможно, связано с пубертатным периодом, иммунологической перестройкой («созреванием») организма или другими причинами [6, 29, 63, 143, 157, 158, 160].

Хотя ювенильный папилломатоз носит доброкачественный характер течения, так как редко происходит малигнизация в злокачественную опухоль, относится к разделу тяжелой, зачастую инвалидизирующей патологии. Это обусловлено рецидивирующим течением заболевания, отсутствием этиологического лечения [13, 38, 39, 41, 44, 54, 57, 61, 71, 72, 84, 90, 92, 113, 147, 218, 219]. В связи с этим некоторые авторы для обозначения ювенильного респираторного папилломатоза пользуются терминами «рецидивирующий папилломатоз гортани» (РПГ) или «рецидивирующий респираторный папилломатоз» (РРП) [49, 80, 83, 102, 104, 108, 110, 115].

Частота поражения слизистой оболочки дыхательных путей у больных ювенильным респираторным папилломатозом (ЮРП) различна. Чаще всего встречается изолированное поражение гортани - в 55 - 57,5% случаев, в 12 -15,4% случаев отмечается сочетанное поражение гортани и трахеи и лишь в 0,4% случаев наблюдается изолированное поражение трахеи. Крайне редко, при тяжелых формах заболевания, процесс распространяется на слизистую оболочку бронхов и легких. Данные о частоте развития папилломатоза нижних дыхательных путей различны и составляют от 5% до 28,8%. случаев. Причиной распространения папиллом на нижние участки дыхательного тракта могут являться частые операции, но чаще всего возникновение папилломатоза в трахее,

бронхах и легких наблюдается после проведения трахеотомии и интубации трахеи [37, 44, 55, 60, 79, 130].

Истинная распространённость респираторного папилломатоза остается неизвестной. Распространенность папилломатоза гортани в Дании, в среднем составляет около 3,84 на 100 000 населения; среди детей - 3,62 на 100 000, а у взрослого населения - 3,94 на 100 000 человек. В США каждый год отмечают около 2500 новых случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей (4,3 на 100 000 детей) и 3600 случаев у взрослых (3,8 на 100 000). Причем, с 1979 по 2009 гг. частота новых случаев возросла с 0,4 до 3,21 на 100 000 среди лиц государственного медобслуживания и до 1,98 на 100 000 - среди частного. В Канаде распространенность ЮРП среди детей до 14 лет составляет 0,24 на 100 000 чел, в Великобритании - 1,42 на 100 000 человек [119, 120, 132, 134, 140, 164, 179, 187].

Распространенность папилломатоза гортани в Московской области составляет 2,3 на 100 000 детей и 1,95 на 100 000 взрослых [23, 56]. Согласно данным белорусских исследователей, частота новых случаев ЮРП в Республике Беларусь за последнее десятилетие возросла в несколько раз, причем большинство из пациентов неоднократно проходят стационарное лечение (в течение года от 2 до 7 раз) [49, 50, 121]. Отечественная статистика данными о частоте распространенности РП по Республике Таджикистан не располагает.

В 28% случаев РРП встречается в первые 6 месяцев жизни. Около 25% заболевших выявляются в возрасте до 1 года, затем следует пик - 75% - в возрасте от 3 до 5 лет, что, вероятно, связано с так называемым физиологическим иммунодефицитом, функциональной незрелостью иммунной системы и системы ИФН, и остальные - в период полового созревания [29, 30, 46, 63, 66, 67, 75, 83, 86, 108, 110, 142, 194].

Ряд авторов [23, 32, 93, 194] установили, что в 85,7% случаев болезнь развивалась до 5 лет, а разгар клинических проявлений отмечался в 4 года. По данным этих авторов, ПГ чаще возникает у первенцев (85,7%), несколько реже - у рожденных вторым ребенком (14,3%). Неблагополучный «семейный фон» по

ВПЧ был отмечен в 71,4% случаев.

Согласно результатам иностранных авторов [107, 141], проводивших ретроспективный анализ базы данных за 2002 - 2011 гг. в одной из больниц Западной Африки, ювенильный рецидивирующий папилломатоз обнаружен у 8,8% из 307 детей с патологией гортани, находившихся под наблюдением. Наибольшее число детей с папилломатозом гортани (51,9%) были в возрасте от 6 до 10 лет. Пациенты низкого социально-экономического класса составляли чуть более половины обследованных (51,9%), в то время как средний и верхний социально-экономический слои составляли 22,2% и 25,9% соответственно. Рецидив заболевания отмечался у 63,0% пациентов.

Наблюдения авторов [180, 194, 197, 219] свидетельствуют о том, что большинство детей родились у юных матерей, из семей с низким социально-экономическим статусом.

Папилломатоз у взрослых (*Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis*) чаще дебютирует в 20 - 30 лет и после 60 лет. Пути заражения - при сексуальном контакте или при непрямом контакте с аногенитальными поражениями [26, 66, 67, 155, 219].

Папилломы, возникающие у взрослых, как правило, бывают одиночными. У взрослых папилломы возникают чаще всего на фоне патологически измененной слизистой оболочки в результате хронического воспаления, ранее перенесенных инфекционных заболеваний, частых микротравм, употребления алкоголя, а также воздействия химических и физических факторов, различных канцерогенных веществ [58, 68, 69, 84, 99, 113, 201].

Отличительной особенностью является то, что папилломы гортани у взрослых обычно проявляются как медленно растущее, локализованное образование, чаще подвергаются озлокачествлению в течение двух-трех лет (особенно вызванные ВПЧ 11-м и 16-м типами) [42, 105, 108].

По данным ряда авторов [68, 99], из 42 пациентов, которые были направлены в «НИИ онкологии» с диагнозом «папиллома» или «доброкачественное образование гортани» 32 человека оказались курящими с большим сроком

курения, у 5 пациентов срок курения равнялся 20 - 25 годам, у 7 – 30 - 40 годам. В 3 случаях стаж курения был более 50 лет. Дисплазия эпителия гортани отмечалась у пациентов, которые курили более 50 лет.

Малец Е.Л. с соавторами (2016) указывают на превалирование распространенной формы папилломатоза (51,8% случаев) по отношению к ограниченной форме ПГ (48,2% случаев) [49, 50].

При обследовании детей с РПП гортани ряд авторов [93,180] распространенную форму обнаружили у 5 из 7 детей, у одного ребенка имела место ограниченная форма РПП. В 1 случае папилломатозные разрастания перешли в трахею и ротоглотку.

По данным Чернокур А.А. (2014), локализация патологического процесса у обследованных пациентов с папилломатозом гортани была следующая: собственно голосовой аппарат гортани – у 10 человек, вестибулярный отдел и собственно голосовой аппарат гортани – у 3 пациентов [98].

Свистушкин В.М. с соавторами (2015), обследовав 50 больных (мужчин - 31 чел., женщин - 18 чел.) в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом ПГ, у 72% пациентов (18 чел.) папилломатозные образования обнаружили на голосовой складке и передней комиссуре, у 20% (5 чел.) папилломы располагались только на одной голосовой складке, у 8% пациентов (2 чел.) разрастания папиллом обнаружены и в подскладочном пространстве [38, 84].

У 30 больных [68] были обнаружены единичные папилломы в области голосовых складок, у 2 выявлены папилломы в области задней комиссуры, еще у 3 наличие папиллом наблюдалось на нескольких участках гортани.

Волкова К.Б. (2017) при обследовании 25 пациентов с папилломатозом гортани у 3 больных обнаружила папилломы на язычной и гортанной поверхностях надгортанника, у 5 больных - в области передней комиссуры, у 11 пациентов - на одной голосовой складке с переходом на переднюю комиссуру, у 6 больных - на обеих голосовых складках и передней комиссуре [14].

Согласно данным иностранных авторов [143, 168], РПП чаще всего встречался на истинных голосовых складках и в передней комиссуре.

Наиболее часто в этиологии папилломатоза выделяют вирусный фактор, что было доказано авторами, которым удалось воспроизвести эту опухоль путем аутоинокуляции ее фильтрата. Полагают также, что папилломатоз является своеобразным диатезом, проявляющимся только у лиц с индивидуальной предрасположенностью к нему [11, 15, 28, 42, 86, 100, 188].

Вирусы папилломы человека принадлежат к роду папилломавирусов, относится к подгруппе А семейства Papoviridae. Вирус папилломы человека имеет небольшие вирионы и лишен мембранной оболочки. Геном вируса представлен 2 - спиральной кольцевидно скрученной ДНК и включает около 8000 пар оснований, содержащих генетический триплетный код, хранящий память о структуре молекул ДНК и белков. Некоторые вирусы размножаются в эпителиальных клетках и выходят из клеток, которым уготовано погибнуть. Другие вирусы встраиваются в ДНК-клетки-хозяина, изменяя клетку, все время находятся в инфицированной клетке и в ее будущем поколении, при этом вирусные геномы сохраняют способность детерминировать происхождение новых вирусных частиц [17, 27, 42, 65, 86, 122, 123, 145, 163, 179, 199].

ВПЧ – один из наиболее распространенных видов инфекции, передаваемых преимущественно половым путем. Инфицированность населения ВПЧ, по различным данным, колеблется в пределах от 40% до 60%. В США частота выявления новых случаев ВПЧ-инфекций составляет 5,5 млн. в год (106,5 на 100 000). Пик заражения ВПЧ приходится на возраст 15 - 30 лет. По данным различных авторов, колеблется в пределах 17,6 - 20,8% среди женщин этой возрастной группы. После 30 лет частота инфицирования ВПЧ несколько спадает и составляет 8,6% - 9,9%. ВПЧ является одним из основных этиологических агентов канцерогенеза. Ежегодно во всём мире выявляется более 600 000 случаев онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека [11, 15, 26, 58, 68, 74, 124].

Пути передачи ВПЧ имеют не только генитальный характер, но и контактный путь (при прикосновении, поцелуе, объятиях), инфекция также передается через средства личной гигиены, через одежду (повреждения на коже),

в общественных саунах, банях, парикмахерских, косметологических салонах, внутриутробно от инфицированной матери. Заражение ВПЧ происходит после контакта с больным человеком или животным, а также вирусоносителем, не имеющим клинических проявлений [19, 32, 66, 67, 84, 86, 106, 128, 140, 197, 201].

В 2006 г. в России в возрастной популяции от 0 до 14 лет было зарегистрировано 0,8 случаев заболевания аногенитальными бородавками на 100 000 детского населения, в популяции от 15 до 17 лет - 42,1 случая на 100 000 населения данной возрастной группы. В 2007 году показатели заболеваемости составили соответственно 0,6 и 33,7 на 100 000 детского населения. Основой этому являются современные условия либерализации сексуальных отношений и распространенность иммунодефицитных состояний [8, 9, 12, 55, 68, 69, 121, 155].

Чаще всего ребенок может заразиться папилломавирусной инфекцией при родах от инфицированной матери во время прохождения через родовые пути. Заражение самой женщины происходит при половом контакте. При этом женщина может инфицироваться ВПЧ еще задолго до появления беременности. Следует отметить, что в некоторых случаях у матери могут отсутствовать клинические проявления вируса папилломы человека 6 и/или 11 типов - генитального кондиломатоза. Согласно данным ряда исследователей, в среднем, у 7 из 1000 детей, рожденных от матерей с папилломавирусной инфекцией (вагинальные кондиломы) возникает ларингеальный папилломатоз. Ребенок может инфицироваться папилломавирусной инфекцией во время прохождения через родовые пути за счет аспирации околоплодных вод, цервикального или влагалищного секрета. Исследования показали, что вирус может персистировать у детей в течение нескольких лет в клетках слизистой полости рта, чем и можно объяснить рост ювенильного папилломатоза гортани, связанного с ВПЧ 16 и 18 типов [15, 19, 32, 65, 86, 103, 144, 162, 174].

Исследованиями, ряда авторов [26, 32, 66, 70, 197], установлен фактор вертикального пути передачи папилломавирусной инфекции от матери плоду.

Необходимо отметить, что не все дети матерей, имеющих остроконечные кондиломы, заболевают папилломатозом (примерно 1 на 400). Имеются сведения

о наличии ВПЧ в амниотической жидкости беременных [70, 103, 144].

Отмечены случаи массовых заболеваний среди школьников, заболевание нескольких детей в семье [67, 86, 93, 128, 207, 208, 215]. Проспективное когортное исследование проведено в Финляндии, для установления роли родителей и других членов семьи в инфицировании ребенка ВПЧ. В течении 2 лет были исследованы генитальные и оральные соскобы, пробы спермы 76 семей, включая родителей и детей, с использованием ПЦР диагностики. В результате проведенного исследования и наблюдения установлено: в 29% случаях у всех членов семьи выявлено инфицирование ВПЧ, мать и ребенок оказались ВПЧ - положительными в 26% случаев; отец и ребенок - в 11% случаях. В 6 (8%) семьях ВПЧ был обнаружен у детей. Распространенность генитальной папилломавирусной инфекции колебалась в пределах 13 - 25%, орального ВПЧ - в среднем от 8% до 34%. Генитальный ВПЧ у новорожденных наблюдался в 15% случаях, оральный - в 10% случаях. Наиболее часто (29%) инфицирование ребенка наблюдалось в семьях, где все члены семьи хотя бы один раз за период наблюдения (24 мес.) имели позитивные образцы ВПЧ - инфекции.

Современные методы диагностики способствуют выявлению различных типов папилломавирусной инфекции, выделяющихся своей ролью в возникновении и распространении этой патологии. В настоящее время выявлено около 200 типов ВПЧ, специфичных по тропности к различным тканям [8, 11, 12, 15, 28, 36, 78, 130]. Известно, что ВПЧ - 2 типа поражает преимущественно кожу, вызывая появление бородавок, а ВПЧ 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33 и др. тяготеют к слизистым оболочкам. ВПЧ 6 и 11 типов считаются низкой степени онкогенного риска и ассоциируются с развитием генитальных кондилом и лёгкой степени цервикальных интраэпителиальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia - CIN) или дисплазий. Для ВПЧ - 11 типа также доказана ассоциация с кондиломами гортани. Для аногенитальной области специфичны 14 типов ВПЧ высокой степени онкогенного риска. Типы 16 и 18 имеют высокую степень злокачественности. Исследователями [32, 42, 149, 197] отмечено, что ВПЧ-16 типа чаще всего обнаруживается в ткани плоскоклеточного рака шейки матки, а

ВПЧ - 18 типа - в ткани железистого рака - аденокарциномы.

По данным литературы, ВПЧ 6 и 11 типов являются важными этиологическими факторами РРП [105, 112, 114, 127, 156, 163, 174, 183, 207], изредка причиной заболевания бывают вирусы 8, 16, 18, 30 и 31 типов. Данные авторов о распространенности ВПЧ 6 и 11 типов при ПГ отличаются, как и о влиянии типа вируса папилломы человека на течение болезни. Ряд авторов считают, что РРП, вызванный ВПЧ 6 типа, протекает менее агрессивно, по сравнению с РРП, обусловленным ВПЧ 11 типа, для которого характерно бурное течение с разрастанием папилломатозных образований в дыхательные пути. Есть исследователи, которые не отмечают наличие взаимосвязи между типами ВПЧ и тяжестью болезни [106, 123, 124, 125, 144, 162, 179, 190, 198].

По данным Omland T. с соавторами (2014), при исследовании удаленных папиллом и браш-биоптатов методом ПЦР ВПЧ 6 и/или ВПЧ 11 типа обнаружены во всех ВПЧ-позитивных папилломах. ВПЧ 11 типа был более распространен при агрессивном ПГ, а ВПЧ 6 - при неагрессивном [180].

Каткова Ю.Н. с соавторами (2015) методом ПЦР на ВПЧ при обследовании 127 беременных женщин установили, что наиболее часто встречаемыми являются 16, 33 и 31 типы. Другие типы вируса выявлялись гораздо реже. У 25 беременных женщин с клинической формой ВПЧ из 127 обследованных во всех случаях был идентифицирован ВПЧ 6 типа, который в 52% случаев сочетался с ВПЧ 11 типа [32].

При ретроспективном анализе 55 пациентов с РРП (1974 - 2012 гг.), установлено, что 42 (76%) из 55 пациентов были инфицированы ВПЧ 6 типа и 13 (24%) из 55 - ВПЧ 11 типа. Количество хирургических вмешательств превалировало у детей с наличием ВПЧ 11 типа. Более агрессивное течение РРП отмечено у пациентов с верифицированным ВПЧ 11 типа [123].

При проведении проспективного клинического исследования ряд авторов [173] ВПЧ 6 типа обнаружили у 51,72% пациентов, ВПЧ 11 и 32 типов были найдены в равных случаях - по 20,69%, а генотипы - 16 и 18 в 3,45% случаев.

Заболотный Д.И. с соавторами (2014), обследовав 55 пациентов,

находящихся на лечении в институте оториноларингологии НАМН Украины, у 30% обследованных лиц выявили ассоциацию ВПЧ 6 и 11 типов. Ассоциация ВПЧ низкого и высокого онкогенного риска чаще встречалась у пациентов с часто рецидивирующим папилломатозом гортани [27].

При обследовании пациентов с папилломатозом гортани зарубежные авторы [125, 144, 156] чаще выявляли ВПЧ 6 и 11 типов. По данным этих авторов, ВПЧ 11, 16 и 18 чаще вызывали рак шейки матки.

Согласно данным авторов [123, 154, 197], ВПЧ - 11 типа чаще встречается у пациентов с агрессивным папилломатозом гортани.

При исследовании спектра инфицированности ВПЧ слизистой оболочки гортани ряд исследователей [68] чаще выявляли 6-й и 11-й типы.

Портнов Г.В. (2016) у всех 22 обследуемых пациентов проспективной группы обнаружил папилломавирусную инфекцию. ВПЧ 6, 8 и 11 типов встречался в 72,6% (16 чел.) случаев, ВПЧ 16/18 типов в 13,6% (3 чел.) случаев, сочетание ВПЧ 16/18 типов с ВЭБ в 11,1% (2 чел.) случаев, ассоциация ВПЧ 16/18 с ЦМВ в 4,5 % (1 чел.) случаев. У 75% пациентов, инфицированных ВПЧ 16 и 18 типов, наблюдалась юношеская форма папилломатоза гортани, у 37,5% пациентов с ВПЧ 6, 8 и 11 типов была ювенильная форма ПГ, а у 62,5% - взрослая форма [71].

Исследование с помощью молекулярно-биологических методов позволило обнаружить вирусы высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68), средней степени риска (31, 33, 35, 39, 51, 52, 54, 58, 66, 69) и низкой степени риска (6, 11, 42, 43, 44) [42, 122, 130, 153]. Клинические проявления заболевания связаны с типом вируса. Причем, у одного и того же больного может быть несколько типов вируса одновременно [4, 15, 139, 186].

Таким образом, необходимое наблюдение и морфологический контроль слизистой оболочки гортани у пациентов с ПГ, что сделает возможным выявление предшествующей образованию опухоли патологии или онкопатологии на ранних стадиях развития, что позволит провести своевременное патогенетическое лечение.

По данным многочисленных исследователей [29, 34, 93, 96, 157, 158, 160,

185], рост папиллом в гортани может самопроизвольно прекратиться в любом возрасте. Внезапная ремиссия чаще совпадает со временем проявления достаточной активности половых гормонов, иммунологическими изменениями в организме и пр. факторами. Устранение ВПЧ из организма не отрицает риска инфицирования партнера в ходе персистенции вируса во время скрытой инфекции, в связи с чем сведения о вирусоносительстве важны с клинической и эпидемиологической позиций.

В повседневной жизни человеческий организм контактирует с большим количеством вирусов и микроорганизмов, которые приводят к различным изменениям функций организма, обуславливая возникновение разных заболеваний. В литературе описаны всевозможные ассоциации ВПЧ с возбудителями других вирусных инфекций, такими как ВЭБ, ЦМВ, вирус простого герпеса и др. [35, 116].

Следовательно, высокая контагиозность и способность к опухолевидному действию- основные причины патогенности папилломавирусов. Своевременное обнаружение ВПЧ с целью раннего установления диагноза и выделения пациента в группу риска является основой профилактики онкозаболеваний и других новообразований, сочетанных с ВПЧ.

Иммунная система выполняет особую роль в предупреждении клинического проявления ВПЧ-инфекции. Заболевание развивается при нарушении клеточного и гуморального иммунитета. Клеточный иммунитет играет важную роль, как в длительном сохранении вируса в организме, так и в самопроизвольном регрессе. При нарушении клеточного звена иммунитета наблюдается более высокий уровень инфицированности ВПЧ. Немаловажную роль играет и гуморальный иммунитет [1, 6, 12, 16, 42, 46, 63, 96, 184, 185, 186].

В литературе мало сведений о характере защитных реакций при респираторном папилломатозе. Вирусная инфекция снижает противовирусную защиту, способствуя персистенции возбудителя. Ряд авторов [1, 6, 12, 16, 186], связывающих патогенез папилломатоза гортани с нарушением в иммунной системе, отмечают корреляцию между уровнем иммунодефицита и частотой

обострения, а уменьшение частоты проявления заболевания в подростковом возрасте связывают с перестройкой иммунной системы под влиянием гормональных факторов [26, 32, 46, 66, 81, 86, 158, 160].

Нарушения показателей иммунной системы были выявлены авторами [10] при обследовании группы часто болеющих детей в возрасте от 2 до 15 лет. В возрасте 2 - 7 лет у 20% детей было выявлено снижение содержания Т-клеток (CD3+, CD4+—лимфоциты). У 23% детей этого возраста отмечено понижение концентрации сывороточного IgG или IgA. Снижение CD4+—лимфоцитов у детей в возрасте от 7 до 15 лет встречалось в 50% случаев, а уменьшение содержания сывороточного IgG или IgA - лишь в 5% случаев.

Оценка состояния иммунного ответа слизистой оболочки ротовой полости у детей папилломатозом гортани, осложненным рубцовым стенозом, до и после эндоларингеального удаления папиллом проведена О.К. Горкиной с соавторами (2015). До проведения хирургического вмешательства было установлено значительное увеличение показателя антигена гортани (АГ) до $1,555 \pm 0,376$, что свидетельствует о наличии локального деструктивного процесса в тканях, выражавшегося также увеличением показателей иммуноглобулинов классов IgG, IgM и sIgA. После хирургического вмешательства отмечалось уменьшение показателя антигена гортани до $0,9 \pm 0,2$, а также снижение уровня аутоантител к нему с $4,666 \pm 2,309$ до $1,4 \pm 0,4$, что свидетельствовало о положительной динамике и улучшении активности местного иммунитета [16].

Результаты открытого проспективного исследования 143 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, проведенного в период с 2009 по 2012 годы в педиатрическом отделении № 1 филиала № 2 поликлиники ОАО «Газпром» г. Москвы, показало, что в группе часто болеющих детей в 65,8% случаев была установлена недостаточность только в интерфероновой системе, а в 34,2% недостаточность интерфероновой системы и гуморального иммунитета. В 5% случаев выявлена недостаточность ИФН- α , в 29,2% случаев недостаточность ИФН - γ [29].

Согласно мнению Егорова В.И. с соавторами (2018), при ПГ имеет место снижение способности лимфоцитов к продукции α и γ - ИФН и сдвиги в

клеточном звене иммунитета [23].

Проведенное исследование 53 детей в возрасте от 5 месяцев до 12 лет с рецидивирующей инфекцией дыхательных путей в педиатрическом отделении Университетской больницы Хасана II, Фес Марокко, установлено, что иммунодефицит в 9,3% случаев являлся причиной заболевания [186].

Анализ данных литературы показал, что у детей с респираторным папилломатозом наблюдается Т-клеточный иммунодефицит, что скорее всего связано с цитотоксическим действием вируса либо с незрелостью иммунной системы, генетически предопределенной задержкой созревания иммунной системы детей с респираторным папилломатозом.

На основании анализа данных литературы можно сделать вывод, что этиологическим фактором папилломатоза служит вирус папилломы человека, факторы осложнений при беременности и родах, хроническое носительство бактериально-вирусной инфекции, коинфекция ВПЧ с ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ, сопутствующая иммунопатология. На клиническое течение заболевания оказывают влияние типы ВПЧ. Активации папилломатоза гортани способствуют сдвиги в иммунной системе, гормонально-метаболические изменения. Определение параметров иммунной системы, характеризующих противовирусный иммунитет, имеет важное значение для прогнозирования течения патологического процесса при респираторном папилломатозе.

1.2. Морфологическая характеристика папиллома гортани

Папиллома—доброкачественное образование. Макроскопически папилломы гортани представляют собой зернистую мелкодольчатую опухоль, имеющую вид цветной капусты или малины, розовато-красноватого цвета на тонкой длинной или короткой ножке, реже на широком основании. В зависимости от строения стромы выделяют мягкие (неороговевающие) папилломы и твердые (ороговевающие, эпидермоидные). В мягких папилломах превалирует паренхиматозная ткань, строма представлена рыхлой волокнистой

соединительной тканью, в которой имеется большое количество тонкостенных сосудов. Твердые папилломы состоят из многослойного плоского эпителия, довольно часто с избыточным ороговением и плотной соединительной ткани. Располагаются в коже, роговице, глазах, во влагалище. Не кровоточат, редко изъязвляются, чаще бывают у взрослых. Мягкие папилломы располагаются на слизистых оболочках мочевых путей, матке, желудке. Чаще встречаются у детей.

По гистологическому строению папилломы взрослых делят на доброкачественные, бурно растущие с анапластическими изменениями и папиллярно-инфильтрирующий рак.

Морфологическое изучение материала позволило исследователям [28, 36, 57, 58, 69, 140] разделить папилломы в каждой из возрастных групп (дети, подростки и взрослые) на три вида: 1) типичная папиллома; 2) пролиферирующая папиллома с погружным ростом; 3) озлокачествившаяся папиллома. Эти три вида папиллом представляют собой последовательные фазы папилломагенеза, в ряде случаев заканчивающегося злокачественной опухолью.

Микроскопически паренхима этих новообразований образует пышные сосочковые разрастания многослойного плоского неороговевающего, реже с явлениями ороговения эпителия с большим числом митозов в базальном и шиповидных слоях эпителия [2, 17, 28, 34, 36, 38, 85, 93, 124, 145, 211].

Папилломы гортани с погружным ростом микроскопически отличаются гиперплазией эпителиального пласта, увеличением количества базальных клеток, клетки дисконплексированы с большими гипохромными ядрами, наблюдается значительная пролиферация эпителия с погружением и отшнуровкой эпителиальных пластов, большое количество РНК. В зоне погружного роста при малигнизации обнаруживается большое количество РНК [69, 74, 102, 184, 207].

По мнению ряда исследователей [58, 68, 73, 93, 105], быстро разрастающиеся папилломы, с многократными рецидивами и с погружным ростом необходимо рассматривать как предраковое состояние.

При электронно-микроскопическом исследовании Ильинская Е.В. с соавторами (2015) обнаружили ультраструктурные изменения в разных местах

папилломы. При небольших изменениях в эпителиальных клетках, по своей ультраструктуре клетки приближались к норме. Межклеточное пространство было небольших размеров, из-за наличия малого количества коротких отростков, ряды не были упорядочены. В других случаях эпителиоциты имели выраженные изменения органоидов, имевших другие включения и находящиеся в стадии разрушения [28].

В выявлении ранней малигнизации папиллом диагностическую помощь может оказать изучение внутриклеточных превращений в них, выявляемых гистохимическими реакциями. Кроме того, гистохимические исследования опухолей могут помочь разобраться в природе опухолевого роста, так как в основе его лежит нарушение внутриклеточного обмена веществ.

Гистологически определяются следующие структурные разновидности папиллом: плоскоклеточные, переходно-клеточные, базальноклеточные. Плоскоклеточная папиллома относится к доброкачественным образованиям, возникает из плоского эпителия. Вызывается вирусом папилломы человека. Поражает кожу и слизистые оболочки. Растет медленно, редко перерождается. Переходно-клеточная папиллома образована из многочисленных ворсинок с нежной, достаточно васкуляризированной стромой. Базальноклеточная папиллома - это доброкачественная эпидермальная опухоль. Возникновение папилломы связано с ВПЧ.

Патогномоничным цитологическим признаком папилломавирусной инфекции является обнаружение койлоцитов (греч. "koilos" - пустота, полость). Это клетки, которые находятся в стадии деструкции (разрушения), они представляют собой резервуар вируса папилломы человека. Такие клетки не являются основой роста будущей опухоли. В них имеется увеличенное ядро с уменьшенным содержанием ДНК. В цитоплазме уменьшено содержание РНК и гликогена. При окраске и микроскопии койлоцит представляет собой оксифильно окрашенную клетку с увеличенным гиперхромным ядром. Вокруг ядра имеется светлая зона. Появление околядерной зоны просветления - следствие необратимых изменений, омертвения цитоплазмы, начинающееся от ядра и

распространяющееся к периферии. Кристаллические стрелки вирусных частиц, выявленные при электронной микроскопии в койлоцитах, специфичны для семейства Паповавирусов. Чаще всего эти частички обнаруживаются в ядре, изредка - в околядерной зоне просветления. Для доброкачественных опухолей характерно «автономное» расположение частиц, при злокачественных они встроены в геном клеток.

Таким образом, наличие вышеуказанных койлоцитов, появляющихся в результате воздействия ВПЧ, рассматривается в настоящее время как общепринятый маркер папилломавирусной инфекции как при цитологической, так и гистологической идентификации этой патологии.

1.3. Клиника папилломатоза гортани

Папилломатоз гортани (ПГ) является одним из наиболее распространенных опухолевых заболеваний верхних отделов дыхательных путей. Клинически по времени возникновения различают ювенильный респираторный папилломатоз (у детей и подростков) и папилломатоз у взрослых.

В зависимости от объема поражения слизистой оболочки гортани папилломатоз делится на следующие виды: ограниченная, распространенная и обтурирующая. При ограниченной форме папилломы располагаются на одной половине гортани либо в передней комиссуре с закрытием голосовой щели не более чем на 1/3. Для распространенной формы характерно наличие образований на одной или обеих голосовых складках, на передней комиссуре с распространением процесса за границы внутреннего кольца. Голосовое пространство закрывается на 2/3. Обтурирующая форма отличается от ограниченной и распространенной тем, что голосовая щель практически не визуализируется из-за заполнения папилломатозной тканью.

По состоянию дыхания отмечается стеноз гортани Ia, Ib, II, III и IV степеней. По фонаторной функции - не нарушена, легкая или выраженная охриплость, афония. По течению заболевания: редко рецидивирующий (1 раз в год); часто

рецидивирующий (1- 3 раза в год) и очень часто рецидивирующее течение (почти ежемесячно или чаще). Гистологически папилломатоз гортани подразделяют на доброкачественные и злокачественные. Выделяют первичные и рецидивирующие папилломы гортани.

Пик инфицирования ВПЧ во всем мире приходится на возраст от 17 до 25 лет, затем распространенность инфекции снижается и вновь повышается в возрасте 35 - 44 или 45 - 54 лет. Очевидно, это отражает возрастающую социальную тенденцию разводов и новых партнерских отношений, формирующихся в старшем возрасте [32, 38, 41, 107, 108, 110, 115, 156]. Ювенильная и взрослая формы ПГ отличаются не только гистологически, но и клинически. Для юношеской папилломы характерно наличие достаточно васкуляризованных соединительнотканых элементов, в связи с чем папилломы имеют розовую или красную окраску, тогда как в папилломах взрослых в основном присутствуют элементы покровного эпителия, васкуляризация соединительной ткани менее выражена, из-за чего эти папилломы имеют беловато - серый цвет.

По клиническому течению выявлены следующие отличия: для ювенильного ПГ характерно частое рецидивирование, редкое превращение в злокачественную опухоль, заболевание нередко протекает тяжело с явлениями стеноза, патологический процесс носит распространенный характер, а у взрослых есть риск малигнизации папиллом, папилломы единичные.

Начальным симптомом папилломатоза у детей является изменение голоса различной выраженности. При этом появление осиплости у ребенка нередко остается без внимания, пока не становится достаточно выраженной. Нарастающая осиплость - основная жалоба пациентов, так как папилломы чаще всего располагаются на голосовых и вестибулярных складках, в области передней комиссуры, в желудочковых складках, в черпало-надгортанных складках, слизистой оболочки черпаловидных хрящей. Подвижность складок обычно сохранена. Ограничение подвижности отмечается при обширном папилломатозе за счет механического препятствия, создаваемого массивом опухоли. При

локализации в области голосовой щели, кроме охриплости, наблюдается изменение тембра голоса, изредка наступает афония. При развитии папиллом в надскладочном отделе больные отмечают ощущение неудобства, присутствие инородного тела. Поражение, локализующееся под голосовыми складками, вызывает легкое першение, щекотание и покашливание, в дальнейшем могут наблюдаться затруднения при дыхании. Голос не изменяется при локализации маленьких папилломатозных новообразований на надгортаннике, в задней комиссуре и в надскладочном пространстве. Степень проявления основных симптомов зависит от возраста пациента, локализации и распространенности процесса [14, 68, 84, 93, 94, 111, 143, 168, 197]. У детей раннего возраста наблюдаются более выраженные нарушения со стороны дыхательной системы. Затруднение дыхания проявляется в начале заболевания при ходьбе, быстром беге, в связи с чем ребенок избегает быстрых движений. Спустя некоторое время затрудненное дыхание начинает беспокоить ребенка и в спокойном состоянии. Одним из симптомов, характеризующих развитие папилломатоза гортани, является стридор (свистящий вдох-выдох). Вначале стридор проявляется как простой шум и появляется на вдохе, при распространении постепенно становится двухфазным (инспираторная и экспираторная). При сужении просвета гортани может появиться кашель, связанный с раздражением слизистой образованиями. Также клинически может проявляться пневмония, диспноэ, дисфагия, острые угрожающие жизни состояния. Нередко, диагноз «респираторный папилломатоз» интерпретируется неправильно из-за сходных симптомов заболевания - охриплость, стридор с другой патологией, в результате чего ошибочно ставится диагноз: бронхиальная астма, обострение бронхиальной астмы, острый ларингит, острый ларинготрахеит, острый бронхит и др. [40, 44, 60, 61, 72, 79, 88, 114, 130, 169, 170, 208, 213].

Необходимо также отметить, что в случае медленного развития заболевания некоторые факты могут оставаться нераспознанными, вплоть до развития обструкции дыхательных путей папилломатозными массами. В это время возникает необходимость в проведении трахеотомии. Папилломатоз у

трахеотомированных пациентов проявляется в более раннем возрасте, имеет диффузный характер, вовлекая дистальные отделы дыхательных путей.

Согласно данным [93], при обследовании 7 детей с РРП, находящихся на диспансерном учете у врачей - оториноларингологов г. Минска, у 6 детей из 7 имелась охриплость голоса, у 1 пациента - одышка с признаками дыхательной недостаточности. Только в 1 случае был диагностирован папилломатоз гортани. У 3 детей ошибочно установлен диагноз «острый ларингит», в одном случае – «хронический гипертрофический ларингит» и еще в одном – «острый обструктивный бронхит». У 1 ребенка во время удаления папилломы языка случайно были обнаружены папилломы на голосовых складках.

Чернокур А.А. (2014) установил, что основной жалобой всех больных при поступлении в оториноларингологическое отделение было нарушение голоса. В 5 (33,3%) случаях нарушение голоса сочеталось с одышкой разной степени выраженности [98].

По данным Adebola S.O. с соавторами (2013), наиболее частыми жалобами больных с ПГ являлись: охриплость (100%), стридор (100%) и затруднение дыхания (100%). В 88,89% случаев пациентов беспокоил кашель. Нередко этим детям ошибочно ставили диагнозы: астма, ларинготрахеит, бронхит, инородное тело и пр. У большинства обследованных процесс носил распространенный характер (91,3%) и лишь у 8,7% - ограниченный [107].

Основными жалобами пациентов с ПГ, по мнению ряда авторов [114, 196], являлись шумное дыхание, затрудненное глотание, дискомфорт в горле, кашель.

Согласно исследованиям Orji F.T. с соавторами (2013), распространенный ПГ протекал более тяжело и менее предсказуемо, чем ограниченный. Несмотря на то, что при распространенной форме нередко прибегали к трахеостомии, экстраларингеальное распространение отмечалось крайне редко [182].

По мнению ряда авторов [173 и др.], в 62,07% случаев выявлен папилломатоз гортани, в 27,59% случаев - папилломатоз ротоглотки, в 10,34% случаев - папилломатоз носа. ВПЧ позитивными были 55,17% пациентов, ВПЧ отрицательными - 45%.

Для папилломатоза взрослых характерен замедленный рост папиллом, нет частого рецидивирования и диффузного разрастания, реже наблюдается затрудненное дыхание, нет приступов удушья, выше риск малигнизации. Затрудненное дыхание возникает при одномоментном возникновении папиллом в гортани и трахее. Если папилломы находятся в верхнем отрезке трахеи, наблюдается изменение голоса, при их локализации в нижних отделах голос не изменяется, это может привести к сужению ее просвета. Клиническим проявлением прогрессирующего роста множественных папиллом гортани и трахеи является нарастающее сужение просвета дыхательных путей, появление охриплости и афонии с нарушением дыхания вплоть до развития приступов удушья [2, 13, 23, 41, 60, 61, 79, 83, 110, 114, 180, 182].

Ряд авторов считают, что ПГ, вызванный ВПЧ 6 типа, протекает менее тяжело, чем ПГ при инфицировании ВПЧ 11 типа, для которого характерно распространение папиллом в трахею и бронхи [39, 58, 71, 73, 107, 108, 143, 162, 179, 186, 190, 203].

Таким образом, на основании анализа литературных данных можно утверждать, что папилломатоз гортани имеет характерную симптоматику, что позволяет заподозрить данную патологию. Знание ранней симптоматики папилломатоза гортани помогает поставить правильный диагноз, наметить оптимальный план дальнейшего обследования и лечения.

1.4. Современные методы диагностики и лечения респираторного папилломатоза у детей

Диагноз «папилломатоз гортани» ставят на основании жалоб и анамнеза заболевания, данных инструментальных методов исследования [85, 94, 107, 136, 208, 211]. «Золотым стандартом» диагностики является эндоскопические исследования дыхательных путей (непрямая и прямая ларингоскопия). При невозможности осмотра гортани при непрямой ларингоскопии выполняются диагностическая прямая микроларингоскопия либо риноларингоbronхоскопия с

помощью фиброволоконной оптики [48, 62, 91, 193].

Виртуальная ларингоскопия – диагностический метод, основанный на обработке информации с возможностью реконструкции трехмерного изображения при помощи специальных компьютерных программ. С помощью виртуальной эндоскопии можно визуализировать внутреннюю и наружную поверхности полых органов, а также взять биоптат для гистологического исследования [18, 40, 48, 85, 104, 129, 204].

При установлении диагноза и проведении дифференциальной диагностики папиллом, особенно со злокачественной опухолью, большое значение имеют рентгено-томографические методы исследования. Рентгенологически можно уточнить локализацию, распространенность процесса, характер роста, а также объективно наблюдать результаты лечения [79, 105, 175, 186].

Компьютерная томография (КТ) - современный метод рентгенологической диагностики, позволяющий получить послойное изображение органов и тканей и оценить состояние органа. КТ дает информацию о голосовых складках, выявляет степень и равномерность подвижности, позволяет оценить диаметр просвета гортани и трахеи выше и ниже стеноза, что помогает при планировании хирургического вмешательства [53, 104, 129, 171, 196].

Оценка состояния голоса производится вначале самой беседы врача с пациентом. Оценивается тембр голоса и звуковые парафеномены, возникающие при расстройстве респираторной и фонаторной функций. Оценка функции голосового аппарата является важными для установления правильного диагноза и назначения необходимого лечения [3, 5, 51, 77, 89, 138, 172, 178, 210, 212].

Несмотря на распространенность ПГ, встречаются трудности раннего распознавания заболевания среди детей младшего возраста, и это невзирая на частое использование фиброэндоскопического исследования. Зачастую врачи считают, что для осмотра гортани у маленьких пациентов должен использоваться наркоз, что способствует запоздалому направлению пациентов с охриплостью голоса на эндоскопическое исследование. В итоге ПГ обнаруживается в течение 3 месяцев от начала появления жалоб на осиплость голоса лишь у 14% пациентов. В

31% случаев правильный диагноз ставится через 6 месяцев, в 24% случаев - в сроки от 6 месяцев до 1 года. У 31% пациентов промежуток от начала возникновения осиплости голоса до правильной постановки диагноза ПГ колеблется в среднем от 1 года до 10 лет.

Поздней диагностике заболевания также способствуют анатомо-физиологические особенности строения гортани у детей. Постепенный рост папиллом в просвете гортани приводит к тому, что организм ребёнка приспосабливается к нехватке кислорода до определенного времени за счет компенсаторных механизмов. Неосведомленность врача в своевременном выявлении пациентов с риском стеноза гортани приводит к тому что, более 75% пациентов - детей дошкольного возраста с впервые установленным диагнозом ПГ, поступают в стационар для хирургического вмешательства с распространенной и обтурирующей формами ПГ, что повышает риск дачи наркоза [37, 54, 90, 114, 138, 156, 166, 167].

К дополнительным методам исследования при данном заболевании относится аутофлюоресцентное и фотодинамическое эндоскопическое исследования, которые выявляют папилломатозное образование в недоступных местах.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) является одним из методов диагностики заболеваний дыхательной системы, оно включает в себя спирографию, пикфлоуметрию, пневмотахометрию. Современные спирометры определяют спирометрические и пневмотахометрические показатели, поэтому исследования чаще представляет собой объединение двух методик под термином «спирометрия». При спирометрии получают показатели, характеризующие вентиляцию лёгких: статические, оцениваемые при спокойном дыхании, и динамические - при дыхательных маневрах [22, 45, 48, 68, 97].

Во всем мире формирование многих научных дисциплин связано с развитием методов исследования. Методы диагностики папилломавирусной инфекции делятся на классические (цитологический и гистологический методы, кольпоскопия, определение антител к ВПЧ) и современные методы, делящиеся на

неамплификационные (Southern blot, Dot blot, гибридизация *in situ*, ПЦР) и амплификационные (Digene Hybrid Capture System). Широко применяются тесты, для которых характерны легкость в выполнении, чувствительность, хорошая воспроизводимость, приемлемость, надежность в использовании, доступность в цене.

Наиболее полно данным требованиям соответствует цитологическое исследование. Критерием папилломавирусной инфекции при цитологическом исследовании является присутствие в мазках койлоцитов и дискератоцитов. Необходимо отметить, что метод неспецифичен по отношению к инфекции, обусловленной вирусами высокого онкогенного риска, и выявляет случаи легкой дисплазии, связанные с низкоонкогенными ВПЧ, обеспечивает возможность ранней диагностики предраковых состояний, а также позволяет оценить в динамике эффективность проведенного лечения [36, 42, 65, 69, 208].

При гистологическом исследовании обнаруживаются диспластические изменения. Характерными морфологическими особенностями являются акантоз, гиперплазия многослойного плоского эпителия, гиперкератоз и др., при появлении свойств малигнизации признаки, характерные для папилломавирусной инфекции, уменьшаются. Диагностическая ценность неоспорима, используется для постановки окончательного клинического диагноза [28, 36, 184].

В лабораторной диагностике ВПЧ-инфекций применяют исключительно молекулярно-биологические методы. В странах СНГ широко используется ПЦР – малоинвазивный амплификационный метод детекции. В основе метода ПЦР лежит неоднократная репликация некоторых участков ДНК при содействии ферментов в искусственных условиях (*in vitro*). В результате нарабатываются количества ДНК, достаточные для визуального обнаружения. Определение наличия ДНК вируса папилломы человека методом ПЦР и его типирование позволяют выявить разновидности вирусов папилломы онкогенного риска [4, 9, 11, 12, 14, 15, 34, 162].

Оценка иммунного и интерферонового статуса человека — важнейшее направление клинической медицины, играет важную роль в оценке

патологических состояний при инфицировании ВПЧ.

Таким образом, диагностика папилломатоза гортани базируется на данных ларингоскопии, видеоэндоскопии, КТ, цитологическом и гистологическом методах исследования, подтвержденные ПЦР диагностикой. Не всегда комплексный метод диагностики позволяет на ранних этапах выявить патологию. Совершенствование методов диагностики, наблюдаемый в последние годы, позволяет надеяться на внедрение в клиническую практику новых подходов к ведению этого сложного контингента больных с целью выявления заболевания на ранних стадиях развития.

В последние годы применяются различные способы лечения папиллом, но до сих пор не существует совершенного метода хирургического и медикаментозного воздействия, способного излечить пациента от данного недуга. Существующие методы лечения направлены на уменьшение симптомов заболевания, а не на исцеление от вируса, не предотвращают последующее распространение вируса [13, 17, 23, 25, 33, 39, 76, 112, 176, 198, 200, 206].

Лечение при папилломатозе гортани в настоящее время имеет комбинированный характер - сочетание консервативного метода с оперативным. Эндоларингеальная микрохирургия с удалением папиллом используется в любом возрасте, при любых объемах и любой локализации папиллом [13, 41, 57, 75, 98].

Основной целью лечения ППГ является удлинение межрецидивного периода на основе выбора адекватного лечения. Адьювантная терапия РППГ в настоящее время является перспективным методом лечения. Ведущую роль в качестве адьювантной терапии ППГ играют интерфероны (ИФН). При комбинированной терапии широко применяются противовирусные препараты и цитостатики (подофиллин) - средства, замедляющие деление клеток. Местная терапия цитокинами значительно эффективнее системной, так как способствует активации органо-специфических субпопуляций эффекторных клеток иммунной системы при меньшей необходимости использовании лекарств, при этом снижается риск возникновения побочных эффектов [6, 7, 10, 15, 24, 29, 30, 31, 33, 46, 47, 64, 75, 95, 109, 117, 118, 193, 214, 222]. Возможно также одновременное

использование различных методик противорецидивного лечения папилломатоза, так и при недостаточной эффективности какого-либо лечения - последовательное применение различных способов [8, 14, 25, 48, 50, 96, 101, 104, 109, 150, 183, 192, 195, 226].

Несмотря на все усилия современной медицины, сохраняется высокая частота рецидивирования папиллом, тенденция к распространению папиллом на ранее интактные отделы дыхательного тракта, возникает необходимость в проведении неоднократных операций [43, 44, 84, 87, 90, 99, 165, 171, 181]. Многократное удаление папиллом ведёт к развитию рубцового процесса в гортани, трахее. Возможным предрасполагающим фактором развития рубцового стеноза у детей с РРП, помимо частых операций, может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [43, 60, 61, 169, 170, 191, 213].

Лазерная хирургия папилломатоза гортани - достижение современной медицины, которое позволяет производить операции бескровно, без применения какого - либо дополнительного инструментария, при хорошем обзоре операционного поля, при отсутствии реактивных явлений после вмешательства [17, 20, 37, 58, 59, 90, 131, 135, 209, 221].

Лазериндуцированная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ) нашла широкое применение в медицине. ЛИТТ основана на местном воздействии температуры (43-60⁰С), вызывающей локальное повреждение образований с большим диапазоном биологических эффектов [62, 80, 83, 177].

Одним из методов лечения злокачественных и доброкачественных новообразований гортани является фотодинамическая терапия (ФДТ). Действие ФДТ основано на воздействии светового излучения низкой интенсивности и специального препарата-проводника на патологические клетки. Отличается от традиционных методов лечения опухолей высокой избирательностью поражения, отсутствием риска хирургического вмешательства, возможностью неоднократного повторения при необходимости. Использование ФДТ уменьшает агрессивность течения респираторного папилломатоза. При этом наблюдаемое в дальнейшем повторное развитие рецидива свидетельствует о том, что данный

метод лечения также не совершенен [71, 72, 82, 84, 94, 99, 126].

Одним из требований благополучного проведения эндоларингеальных хирургических вмешательств у детей является анестезиологическое обеспечение. Существующие методы обезболивания имеют как положительные, так и отрицательные особенности. По этой причине возникает необходимость в более адекватной анестезии при микрохирургических вмешательствах на гортани у детей. Чаще всего при операциях на гортани и трахее у детей применяется многокомпонентный наркоз, благодаря которому достигается достаточная глубина обезболивания и полная миорелаксация. Несмотря на положительные моменты, данный вид обезболивания имеет и отрицательные эффекты. При использовании трубок с раздувной манжетой возникают некоторые сложности технического плана при выполнении операции на задней комиссуре, в межчерпаловидном пространстве, в подскладковом пространстве, которые во время интубации прикрываются вводимой эндотрахеальной трубкой. В некоторых случаях визуализация операционного поля затрудняется. При использовании интубационных трубок небольшого диаметра в результате изменения фазы выдоха имеется риск ухудшения элиминации углекислого газа, повышения внутригрудного давления и возникновения гемодинамических нарушений. Нежелательным считается использование назофарингеального наркоза ввиду риска развития ряда побочных эффектов [114, 129, 146]. На сегодняшний день широкое применение нашла струйная высокочастотная ИВЛ, которая показала хорошую эффективность при проведении хирургических вмешательств на дыхательном тракте [37, 224].

Анализ данных литературы показал, что до сих пор нет единого мнения в отношении способа обеспечения оптимального газообмена при адекватном анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств на гортани. Применяемые виды анестезии имеют положительные и отрицательные стороны. В связи с этим целесообразным считается применение наиболее оптимального способа анестезиологического обеспечения эндоларингеальных микрохирургических вмешательств и создания необходимых условий для их

выполнения [114, 125, 146, 220].

Многие авторы указывают, что до конца вылечить папилломатоз гортани по сути, нельзя из-за наличия вируса в организме больного, но снизить рост папиллом и этим сократить число операций вполне возможно. Одним из перспективных методов профилактики папилломатоза гортани является вакцинация. На сегодняшний день имеется 2 вида вакцин от ВПЧ. Вакцина «Церварикс» направлена на предотвращении инфицирования ВПЧ 16 и 18 типами, вакцина «Гардасил», обеспечивающая защиту от ВПЧ высокого (ВПЧ 16 и 18 типов) и низкого онкогенного риска (ВПЧ 6 и 11 типов). Прививки позволяют защититься и от других распространенных типов ВПЧ [19, 21, 22, 27, 78, 139, 148, 151, 152, 153, 154, 159, 161, 189, 217, 218, 223, 225]. Все больные с ПГ должны быть поставлены на диспансерный учет в зависимости от частоты рецидива и проходить минимум обследование.

Папилломатоз гортани оказывает отрицательное действие на формирование не только голосовой и дыхательной системы, но и речевой функции ребенка, а также на его общее развитие. Фонопедические занятия при ПГ являются в некотором роде гимнастикой мышц гортани, способствующих улучшению лимфо- и кровообращения в воспаленных тканях. Пациентам с продолжительными периодами между рецидивами заболевания, сопровождающимся нарушением голоса, должна быть назначена фонопедическая терапия для предупреждения возникновения социальной дезадаптации [89, 138, 172, 178, 202, 212].

Таким образом, обзор литературы свидетельствует о сложности проблемы респираторного папилломатоза и значительном интересе исследователей к различным аспектам данной патологии. Для заболевания характерен частый рецидив, рост папиллом. Рецидивированию респираторного папилломатоза содействуют сдвиг в иммунной системе и гормонально-метаболическая дезадаптация, нарушения в системе интерферона, социально-экономические условия. Совершенствование программы обследования и лечения пациентов с папилломатозом гортани, прогнозирование отдаленных результатов в

послеоперационном периоде должны заключаться в формировании рациональной комплексной терапии, способах динамического наблюдения на системном, органном, тканевом и клеточно - органном уровнях, свойстве функционирования организма, что позволит улучшить качество жизни. Снижение заболеваемости папилломатозом гортани возможно путем проведения профилактических осмотров с применением комплексного метода исследования с целью раннего выявления очагов дисплазии в эпителии гортани. У ученых, которые занимаются этими проблемами, впереди еще немало трудных, но интересных задач, требующих своего решения.

Глава 2. Материал, методы и объем проведенных исследований

2.1. Общая характеристика обследованных детей и объем исследований

Диссертационная работа основана на результатах обследования, комбинированного лечения и динамического наблюдения пациентов с рецидивирующим папилломатозом гортани. На I-ом этапе научной работы для определения факторов риска, клинических проявлений, сроков госпитализации, частоты рецидивов, функциональных нарушений, сравнения эффективности, применяемых методов лечения проведен анализ истории болезней 140 детей с папилломатозом гортани в возрасте от 1 года до 15 лет (**ретроспективная часть**), которые в период с 1997 по 2006 г. находились на стационарном лечении в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗ и СЗН Республики Таджикистан.

На II -ом этапе проведено комплексное обследование и лечение 132 детям с папилломатозом гортани в возрасте от 1 года до 15 лет, которые находились в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра и на базе кафедры оториноларингологии Государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» МЗ и СЗН РТ в период с 2007 по 2016 г. (**проспективная часть исследования**).

Такой срок наблюдения является вполне достаточным для суждения об эффективности различных методов лечения и исходов заболевания.

Источниками информации в проводимом нами исследовании служили:

- медицинская карта стационарного больного (форма № 003/У);
- журналы регистрации поступающих больных в детское оториноларингологическое отделение НМЦ МЗ и СЗН РТ с 1997 по 2006 г.;
- карта выбывшего из стационара (форма №066/у);
- журналы регистрации диспансерных больных с 1997 по 2006 г.;
- отчетные документы Республиканского госкомитета по статистике.

Для решения поставленных задач нами была разработана тематическая карта обследования пациента, в которую вписывались паспортные данные, жалобы пациентов, данные анамнеза заболевания, отоларингологического осмотра, методов функционального и инструментального обследования, сведения о проведённом лечении, данные результатов осмотра гортани при поступлении в стационар, после удаления папиллом с 1 по 5 - 6 сутки, при осмотрах с 10 по 20 сутки, через 1, 3, 6 месяцев, год, два и три после курсов лечения. Отдаленные результаты наблюдения составили 5 - 10 лет. Каждый больной проходил анкетирование (приложение).

Возраст обследуемых детей в обеих группах колебался в пределах от 1 года до 15 лет. В 1 группе проведен анализ историй болезней 140 детей, из них мальчиков было 83 (59,3%) чел., девочек - 57 (40,7%). Во 2 группе мальчиков было 79 чел. (59,8%), девочек - 53 (40,2%).

Критерии включения больных в настоящее исследование (проспективная часть): 1. добровольное информированное согласие больных.

2. верифицированный диагноз папилломатоз гортани.
3. возраст больных 1 - 15 лет.

Критерии исключения из исследования:

1. отказ от добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
2. участие пациентов в любом другом исследовании.

Критерии преждевременного выхода из исследования:

1. Пациент выводился из исследования, если продолжение исследования могло нанести вред его здоровью;
2. Решение пациента прекратить свое участие в исследовании.

Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, анамнестических данных, результатов общеклинического исследования и осмотра ЛОР-органов.

При анализе анамнестических данных удалось выяснить факторы риска развития папилломатоза гортани. Основными причинами заболевания являлись:

бактериальная инфекция, хронические заболевания ЛОР-органов, нарушения гормонального статуса, дисфункция иммунной системы, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, инфицирование группой вирусов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна - Барра, вирус папилломы человека и др.), аллергические реакции, инфекционные и эндокринные заболевания, патология желудочно-кишечного тракта. Анамнестические данные позволили определить время появления охриплости голоса или афонии, затрудненного дыхания, когда впервые был поставлен диагноз «папилломатоз гортани», сколько времени спустя после появления первых симптомов заболевания обнаружен вирус папилломы человека, наличие рецидивов, проводимое лечение, осложнения. Уточнялись сопутствующие соматические, инфекционные, эндокринные заболевания у родителей, наличие вредных привычек у родителей (курение, употребление алкоголя, профвредности).

Анализ историй болезни ретроспективной группы показал, что у 63 родителей (45%) профессия была связана с вредными условиями труда (рабочие промышленных предприятий - 25 (17,9%) чел., работники агропромышленного комплекса - 38 (27,1%) чел.). У 24 (17,1%) детей отцы были курильщиками. В проспективной группе 17,4% родителей работали в промышленном секторе, 23,5% - в агропромышленном комплексе. У 28 (21,2%) детей отцы являлись активными курильщиками.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Непрямая и прямая ларингоскопия

Всем пациентам помимо стандартного протокола обследования выполнялась эндоскопия ЛОР-органов. Перед проведением ларингоскопии выполняли внешний осмотр гортани, при этом оценивали состояние кожных покровов, венозного рисунка, форму и положение гортани, наличие отека подкожной клетчатки, свищей и других признаков, свидетельствующих о воспалительных и иных поражениях гортани. Ларингоскопия - основной вид исследования

гортани. Непрямая ларингоскопия производилась детям старше 5 лет по общепринятой методике. Прямая ларингоскопия позволяет осматривать внутреннее строение гортани в прямом изображении и производить в достаточно широком объеме различные манипуляции. У детей младшего возраста прямая ларингоскопия выполнялась под наркозом, у старшего возраста - либо под местной анестезией с соответствующей премедикацией, как и у взрослых, либо под наркозом.

2.2.2. Фиброларингоскопия

Фиброларингоскопия является ценным диагностическим методом, с помощью которого можно увидеть недоступные визуальному осмотру отделы гортани. Метод безопасен и не имеет возрастных ограничений, может проводиться даже грудным детям. Для фиброларингоскопии использовали фиброларингоскоп японской фирмы «Olympus» с наружным диаметром дистального конца 3,5 мм, источник света Olympus CLE-10. У маленьких детей использовался более тонкий ларингофиброскоп 11101 SP с дистальным наружным диаметром 2,5 мм, ксеноновый источник холодного света XENON NOVA (KARL STORZ) и видео-система японской фирмы «JVC». Наличие видеоманитофона и компьютера позволяло проводить осмотр и фиксировать полученные данные на видеопленке и заносить в память компьютера. Это облегчало динамическое наблюдение за детьми с папилломатозом гортани. Фиброларингоскопию выполняли трансназально в условиях местной аппликационной анестезии. Микроларингоскопию под наркозом осуществляли в случаях, когда из-за возраста ребенка невозможно было произвести фиброларингоскопию, а также при повышенной эмоциональной возбудимости, при рубцовых стенозах гортани, необходимости проведения диагностических и лечебных манипуляций в гортани.

Прямая опорная микроларингоскопия применялась для проведения эндоларингеальных хирургических вмешательств, проводили под общим обезболиванием с применением струйного (инъекционного) метода

искусственной вентиляции легких. Ларингоскопия осуществлялась с помощью ларингоскопа Reicker - Kleinsasser, с опорной системой, с внешними боковыми каналами для трубок для отведения пара и/или оптоволоконного световода, длина 15 см с нагрудной опорой. В работе использовался микроскоп фирмы «Carl Zeiss» с фокусным расстоянием 350 - 400 мм.

2.2.3. Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания проводится для выявления признаков сужения просвета гортани, факт существования которого может послужить поводом для выполнения срочного хирургического вмешательства. К тому же, это исследование является одним из важных компонентов в предоперационном обследовании для своевременного выявления сопутствующей бронхолегочной патологии, определения степени дыхательной недостаточности и предупреждения возможных интраоперационных осложнений.

Объективная оценка функционального состояния системы внешнего дыхания у больных старше 5 лет с папилломатозом гортани проводилась с помощью методик автоматической спирометрии. Для проведения автоматической спирографии использовался аппарат «Спиро С - 100». Исследование функции внешнего дыхания выполняли до лечения и через 3 - 6 мес. после комплексного лечения (хирургическое и медикаментозное). Определялись следующие показатели: ЖЕЛ,%долж; ОФВ₁,%долж; ОФВ₁/ЖЕЛ,%; ФЖЕЛ,%долж; ПОС,%; МОС₂₅; МОС₅₀; МОС₇₅. Функция внешнего дыхания исследована у 46 детей ретроспективной и у 52 детей проспективной группы до и после лечения. Для сравнения изучена ФВД у 10 практически здоровых детей. Согласно анализу историй болезней, нарушение вентиляционной функции легких чаще встречалось у детей с обтурирующей и несколько реже с распространенной формой заболевания, что свидетельствует о наличии сужения просвета гортани папилломатозными образованиями. Полученные нами результаты не противоречат данным других авторов [22, 45, 97]. Исследование проведено в

кабинете функциональной диагностики терапевтического отделения НМЦ МЗ и СЗН РТ.

2.2.4. Рентгенологические методы исследования

Рентгенологические методы исследования при заболеваниях ЛОР-органов остаются востребованными. С помощью этих методов (рентгенография, контрастная рентгенография, томография гортани, компьютерная томография, спиральная компьютерная томография (СКТ), магнитно-резонансная томография) решается ряд сложных задач диагностики и выбора метода лечения. Эти методы необходимы для установлении объема патологического процесса, распространения его в глубину и на окружающие ткани, определения состояния гортанных желудочков, щитовидного хряща, нижней поверхности голосовых складок и нижнего отдела гортани. Компьютерная томография (в поперечной плоскости) как бы раздвигает рамки ларингоскопической картины, позволяя выявить изменения не только в слизистой оболочке на разных уровнях гортани и гортаноглотки, но и в окологортанных пространствах. Спиральная компьютерная томография предоставляет возможность получения большей диагностической информации по сравнению с обычной компьютерной томографией. С помощью КТ можно определить расположение, распространенность, характер патологического процесса, связь с соседними органами, степень стенозирования просвета гортани и трахеи, наметить объем хирургического вмешательства. КТ во многих случаях избавляет больного от сложных и небезопасных методов инструментального обследования. Исследование проводилось на аппаратуре Sytec 2000i производства General Electric Company. Рентгенологическое обследование выполнялось у первичных больных, как правило, только при подозрении на сопутствующую патологию, и заключалось в боковой обзорной рентгенографии гортани. Проведено 60 рентгенологических исследований гортани в ретроспективной, 57 - в проспективной группе и 10 здоровым детям. КТ гортани изучена у 35 (25%) детей ретроспективной группы и у 40 (30,3%) проспективной

группы. При распространенных формах РРП производилась компьютерная томография шеи и грудной клетки для оценки прогрессии болезни, рисков хирургического вмешательства и анестезиологического пособия. КТ шеи и грудной клетки произведена 40 (28,6%) пациентам ретроспективной группы и 47 (35,6%) проспективной группы.

2.2.5. Цитологическое исследование

Цитологическое исследование проводили для выявления морфологических изменений клеток, уточнения диагноза, контроля в ходе лечения и после него. Забор материала для цитологического исследования осуществляли при прямой ларингоскопии. Материал наносили на предметное стекло ровным слоем, после чего производили его фиксацию, высушивая на воздухе. Окраска выполнялась по Папаниколау. так как считается классической и во всем мире носит название Пап-тест (Pap-smear test). При изучении препаратов у большинства пациентов определен специфический комплекс признаков, обусловленных цитопатическим действием вируса папилломы человека (койлоцитарная атипия клеток). Проведено 100 цитологических исследований пациентам ретроспективной группы и 109 - проспективной группы до и после лечения, а также 10 практически здоровым детям. Исследование проведено в клинической лаборатории НМЦ МЗ и СЗН РТ.

2.2.6. Гистологическое исследование

Гистологическое исследование биоптата играет важную роль в постановке диагноза при папилломатозе гортани и является одним из методов оценки биологического (лекарственного) лечения. Кусочки ткани папиллом брали при прямой ларингоскопии под общим обезболиванием. Фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, заливали в парафиновые блоки, микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином. Всего проведено 272

исследования до и 230 - после лечения в обеих группах.

2.2.7. Типирование папилломавирусов с помощью полимеразной цепной реакции

Современные зарегистрированные ПЦР тест-системы, обладающие высокой аналитической и диагностической чувствительностью, используют не только для выявления, но и для определения в исследуемом материале количественного содержания (вирусной нагрузки) и дифференциации (генотипирования) ВПЧ высокого онкогенного риска основных клинически значимых генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), а также для обнаружения ВПЧ 6 и 11. Забор материала осуществляли при прямой ларингоскопии во время операции или биопсии с помощью специальных одноразовых стерильных щеточных зондов. Зондом производился соскоб эпителия гортани в области папилломатозных масс, затем зонд опускали в пластиковую пробирку, содержащую транспортную среду, тщательно перемешивали содержимое пробирки и отправляли материал для исследования в лабораторию при кафедре микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Таджикского Госмедуниверситета им. Абуали ибни Сино. ПЦР диагностика проведена 105 (75%) пациентам ретроспективной группы до и 95 (67,9%) - после лечения, 111 (84,1%) пациентам проспективной до и 101 (76,5%) - после лечения, 10 здоровым детям.

2.2.8. Иммунологическое исследование

Пациенты проводили иммунологическое обследование с целью выявления нарушений в системе клеточного иммунного ответа. Материалом для иммунологического исследования служила кровь, которую исследовали до и после лечения. Оценка показателей Т-клеточного звена иммунитета проводилась с подсчетом лейкоцитарной формулы, оценки относительного и абсолютного содержания субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Исследование CD3+,

CD4+, CD8+, CD16+, CD19+клеток производили на проточном цитометре Cytomics FC500 Beckman Coulter с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США и Becton Dickinson, США) на базе лаборатории Национального медицинского центра МЗ и СЗН Республики Таджикистан. О состоянии В-системы судили по содержанию В-лимфоцитов. Гуморальные показатели иммунитета исследовали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с анализом концентраций в периферической крови IgG, IgA, IgM, а также выявляли уровень общего IgE с помощью коммерческих наборов фирмы «Dr. Foocke» (Германия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). У 90 (64,3%) детей с папилломатозом гортани до и после лечения в ретроспективной группе и у 95 (71,96%) - в проспективной группе изучен иммунный статус. В качестве контроля служили показатели иммунограммы 18 практически здоровых детей.

2.2.9. Исследование интерферонового статуса

Интерфероновый статус изучали путем количественного измерения циркулирующего в крови сывороточного интерферона, уровня спонтанной продукции интерферона лейкоцитами (СПИЛ), уровня продукции лейкоцитами ИФН- γ при его индукции *in vitro* фитогемагглютинином (ФГА), уровня продукции ИФН - α при его индукции *in vitro* вирусом болезни Ньюкасла (ВБН). Изучали чувствительность лейкоцитов крови к иммуномодуляторам интерферона; к препаратам индукторам интерферона; препаратам интерферона. Интерфероновый статус был изучен у 90 (64,3%) детей с ПГ до и после лечения в ретроспективной группе и у 95 (71,96%) - в проспективной группе. В качестве контроля служили показатели ИФН у 18 практически здоровых детей.

Применяемые методы исследования и объем выполненных исследований представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Материал и методы исследования

Методы исследования	1 этап		2 этап		Здоровые		Всего проведено исследований
	кол-во, проведенных исследований		кол-во, проведенных исследований		кол-во, проведенных исследований		
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
Карта ребенка	83	57	79	53	10	8	290
Риноскопия	166	114	158	106	10	8	562
Фарингоскопия	166	114	158	106	10	8	562
Отоскопия	166	114	158	106	10	8	562
Непрямая ларингоскопия	26	16	27	16	10	8	103
Прямая ларингоскопия	57 (33)	41(27)	58 (40)	37 (25)	-	-	193 (125)
Фиброларингоскопия	25 (25)	20 (20)	30 (30)	25 (25)	5	4	109 (100)
Функция внешнего дыхания	24 (24)	22 (22)	30 (30)	22 (22)	6	4	108 (98)
Рент-кое исслед. гортани	35	25	33	24	6	4	127
КТ гортани	20	15	24	16	-	-	75
КТ шеи и грудной клетки	25	15	27	20	-	-	87
Цитологическое исследование	40 (20)	25 (15)	38 (20)	30 (21)	6	4	143 (76)
Гистологическое исследование	83 (75)	57 (50)	79 (60)	53 (45)	-	-	272 (230)
ПЦР	55 (55)	50 (40)	61 (61)	50 (40)	6	4	226 (196)
Иммунологическое исследование	50 (50)	40 (40)	51 (51)	44 (44)	10	8	203 (185)
Интерфероновый статус	50 (50)	40 (40)	51 (51)	44 (44)	10	8	203 (185)
Всего:	1071 (332)	765(254)	1062 (343)	752 (266)	99	76	3825 (1195)

Примечание: в скобках указаны повторно проведенные исследования

2.3. Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала производилась путем вычисления среднего значения, среднего отклонения и дисперсии выборки с использованием программы «STATISTICA», версия 6.0, а также MS Excel. Оценка достоверности различий между выборками производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты ретроспективного анализа детей с папилломатозом гортани

3.1. Клиническая характеристика детей с папилломатозом гортани

На первом этапе проведен анализ и отобраны истории болезней детей с верифицированным диагнозом папилломатоз гортани, находившихся на стационарном лечении и обследовании в детском оториноларингологическом отделении НМЦ МЗ и СЗН Республики Таджикистан с 1997 по 2006 г. Были проанализированы архивные данные 140 пациентов с папилломатозом гортани. Возраст детей колебался от 1 года до 15 лет.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Распределение обследованных детей по полу и возрасту

Пол	Возраст, в годах										Всего	
	1 - 3		4 - 6		7 - 9		10 - 12		13 - 15		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Маль- чи- ки	24	17,1	33	23,6	18	12,9	6	4,3	2	1,4	83	59,3
Де- воч- ки	16	11,4	25	17,9	13	9,3	2	1,4	1	0,7	57	40,7
Всего	40	28,5	58	41,5	31	22,2	8	5,7	3	2,1	140	100,0

Как видно из таблицы 3.1, большинство обследованных детей было в возрасте от 4 до 6 лет - 58 (41,5%) и от 1 года до 3-х лет - 40 (28,5%) детей. В старшей возрастной группе (13 - 15 лет) количество детей, страдающих папилломатозом гортани, было значительно меньше - 3 (2,1%). Мальчики болели чаще - 83 (59,3%), чем девочки 57 (40,7%).

Проведен анализ жалоб, анамнестических данных, характера течения

патологического процесса, результатов общеклинического осмотра и обследования ЛОР-органов у этих пациентов.

Жалобы на изменение голоса различной степени выраженности после голосовой нагрузки выявлены у 140 (100%) детей, из них мальчиков - 83 (59,3%), девочек - 57 (40,7%). У 70 (50%) мальчиков и у 44 (31,4%) девочек голос был тихим и слабым. Афония встречалась в 13 (9,3%) случаях у мальчиков и у такого же количества 13 (9,3%) девочек. Одышка при физической нагрузке беспокоила 70 (50%) мальчиков и 44 (31,4%) девочки, в покое - соответственно по 13 (9,3%) случаев. Кашель встречался у 29 (20,7%) мальчиков и 20 (14,3%) девочек. На ощущение инородного тела в горле жаловались 23 (16,4%) мальчика и 14 (10%) девочек, поперхивание при еде - 13 (9,3%) мальчиков и 12 (8,6%) девочек.

Выявлены факторы риска развития папилломатоза гортани. Установлено, что 60,7% (85) детей - первенцы, 21,4% (30) - рожденные вторым по счету ребенком в семье, 10,7% (15) пациентов - третьими, 7,1% (10) - четвертыми и более ребенком, рождены юными матерям ($19 \pm 0,3$ лет), при этом в большинстве случаев 82,1% (115) роды вагинальные, что не противоречит данным других авторов [26, 32, 67, 68, 70, 103, 127, 195, 215].

Важным фактором, определяющим возникновение ПГ у детей, является отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. У 25% (35) матерей был отягощенный анамнез. Последний наиболее часто обуславливался анемией - 15,7% (22), токсикозом и гестозом беременных - 10,7% (15), дефицитом массы тела - 7,1% (10), патологией мочеполовой сферы - 5,7% (8). У большинства матерей наблюдалось сочетание 2 - 3 и более патологий. Угрожающий выкидыш в анамнезе имелся у 10 (7,1%) матерей, заболевания сердечно - сосудистой системы - у 8 (5,7%). 9 детей (6,4%) родились недоношенными (в срок от 32 до 36 недель), 7 (5%) - с признаками асфиксии, 6 (4,3%) - с признаками родовой травмы. У 16 детей (11,4%) родители находились в родственном браке (двоюродные и троюродные братья и сестры). Количество детей, получивших грудное вскармливание на протяжении первого года жизни ($18,8 \pm 2,2\%$), оказалось меньше количества детей, находящихся на искусственном вскармливании ($20,2 \pm 2,7\%$).

Неблагоприятный «семейный фон» по папилломавирусной инфекции имелся у 40% (56) детей. Установлено, что вирус папилломы человека в организме родителей персистировал задолго до рождения ребенка. У взрослых членов семьи папилломавирусная инфекция морфологически проявлялась в виде бородавок кожи кистей и пальцев рук (28 чел.), множественных папиллом кожи шеи и подмышечной области (20 чел.), остроконечных кондилом - у отца и матери в равном числе случаев (по 6 чел.). Нередко имело место сочетание папилломатозных разрастаний на коже и слизистых. Полученные нами результаты согласуются с мнением исследователей [66, 70, 93, 175, 198, 199, 203, 204, 218]. В 57,1% случаев (80 детей) пациенты имели здоровых братьев и сестер, в том числе и младших по возрасту. Из сказанного следует, что для развития ПГ присутствие одного вируса недостаточно, так как ВПЧ может существовать в латентной форме.

При анализе анамнестических данных обращали внимание на наличие сопутствующих соматических, инфекционных или эндокринных заболеваний у детей, вредных привычек у родителей (употребление алкоголя, курение, профвредности), влияющие, по нашему мнению, на возникновение и течение папилломатоза, время появления охриплости голоса или афонии, затрудненного дыхания, когда впервые был поставлен диагноз ПГ, сколько времени спустя после появления первых симптомов заболевания обнаружен вирус папилломы человека, наличие рецидивов, проводимое лечение, осложнения.

Сопутствующая патология была выявлена у 112 (80%) детей с ПГ, из них мальчиков - 67 (47,9%); девочек - 45 (32,1%). В ее структуре преобладали хронические заболевания ЛОР-органов (ринит, аденоиды, тонзиллит, фарингит, ларингит, отит), выявленные у 89 (63,6%) детей, из них мальчиков - 55 (39,3%), девочек - 34 (24,2%). Из сопутствующей ЛОР-патологии превалировали: ринофарингит, имеющийся у 25,7% (36) детей, тонзиллит - у 17,1% (24), ларингит - у 12,1% (17), аденоиды - у 7,9% (11), отит - у 5% (7) детей. У 45% (63 чел.) отмечено сочетание нескольких заболеваний ЛОР-органов.

Патология ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит и гастродуоденит) имела у 24 (17,1%) человек, из них мальчиков - 14 (10%), девочек - 10 (7,1%). Основными жалобами детей с патологией ЖКТ были: боли в эпигастрии - у 13 (9,3%), отрыжка - у 11 (7,9%), снижение аппетита - у 9 (6,4%), изжога - у 8 (5,7%), тошнота - у 6 (4,3%), слабость - у 5 (3,6%) детей. У 11,4% (16), анамнестически имела гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают мнение других авторов о возможной роли гастроэзофагеального рефлюкса в этиопатогенезе РРП [170, 171, 192, 214].

Вирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна - Барра), ОРВИ были выявлены у 30 детей (21,4%), среди них девочек - 11,4% (16), мальчиков - 10% (14). Ассоциация ВПЧ с вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна - Барра встречалась в 9,3% (13) случаев. ОРВИ перенесли 20 (14,2%) детей. Полученные нами данными совпадают с данными других авторов [15, 67, 19, 35, 65, 81, 111, 117]. Эндокринные нарушения имелись у 9 девочек (6,4%) и у 7 мальчиков (5%).

Аллергологический анамнез был отягощен в 36 (25,7%) случаях. Ведущей в структуре была пищевая аллергия, которая встречалась у 19 (13,6%) детей (сенсibilизация к коровьему молоку, шоколаду, мясу курицы, яйцам, помидору, лимону). У 11 (7,9%) детей встречался atopический дерматит, у 4 (2,9%) имела лекарственная аллергия, реже наблюдался аллергический конъюнктивит, крапивница, а также их сочетание. Следует отметить, что в 15 случаях наблюдалось сочетание вышеуказанных заболеваний.

Таким образом, перечисленные факторы риска в той или иной степени способствовали развитию респираторного папилломатоза гортани у детей.

Проведен анализ распространенности ПГ среди обследованных детей в зависимости от места проживания за период с 1997 по 2006 г. (рисунок 3.1).

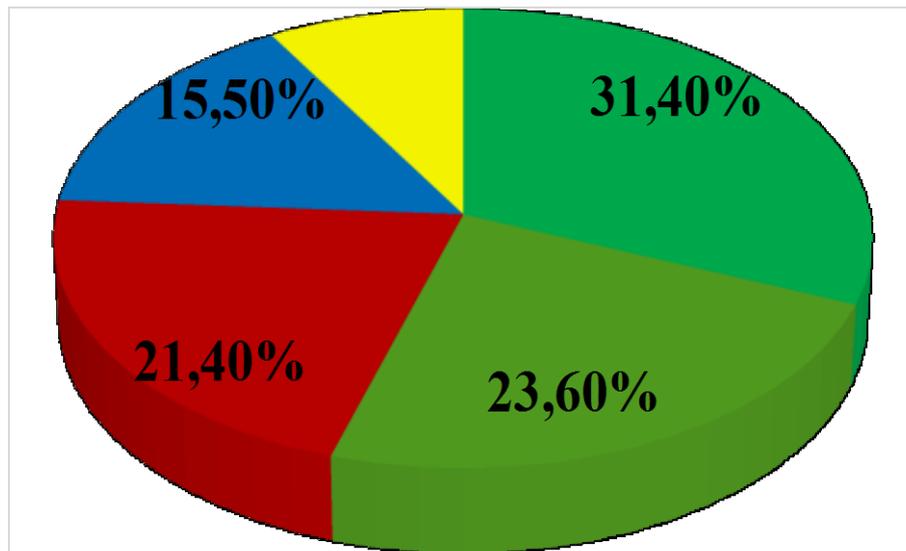


Рисунок 3.1. - Распространенность папилломатоза гортани в Республике Таджикистан за период с 1997 по 2006 г. на 100 000 детей

Как видно из рисунка 3.1, наибольшее число детей, страдающих ПГ, выявлено в г.Душанбе - 31,4% (44 ребенка), в Хатлонской -23,6% (33 чел.) и в Согдийской областях -21,4% (30 детей), что, по-видимому, связано с обеспеченностью врачами отоларингологами г.Душанбе, Хатлонской и Согдийской областей, а также наличием детских отоларингологических отделений. В ГБАО обеспеченность врачами низкая, в штате амбулаторно-поликлинических учреждений ЛОР-врач отсутствует, в связи с чем выявляемость ПГ ниже, несмотря на то, что дети чаще подвергаются простудным и пр. заболеваниям из-за неблагоприятных климатических условий. Нельзя не признать отрицательного влияния на заболеваемость ПГ фактора экологии, так как обращаемость больных с ПГ высокая в загрязненных промышленных зонах. Распространенность ПГ в Таджикистане составила 3,2 на 100 000 детей.

Анализ историй болезни показал, что у 63 родителей (45%) профессия была связана с вредными условиями труда (рабочие промышленных предприятий - 25 (17,9%) чел., агропромышленного комплекса - 38 (27,1%) чел.). У 27 (19,3%) детей с ПГ родители временно не имели работу (таблица 3.2), что свидетельствует о низком уровне обеспеченности, наличии социально-

бытовых проблем. Дети, рожденные в этих семьях, часто болели простудными и вирусными заболеваниями. Значимость социального уровня на заболеваемость отмечается также и в исследованиях других авторов, указывающих на то, что более половины детей, проходящих лечение по поводу РРП, были из семей с низким социально-экономическим статусом [11, 52, 55, 107, 219]. У 24 (17,1%) детей, отцы были курильщиками.

Таблица 3.2. - Сфера деятельности родителей у детей с папилломатозом гортани

Профессиональный статус	Пол обследованных детей				Всего	
	мальчики		девочки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Служащие	10	7,1	5	3,6	15	10,7
Рабочие промышленных предприятий	15	10,7	10	7,1	25	17,9
Работники агропромышленного комплекса	24	17,1	14	10,0	38	27,1
Лица с незаконченным высшим и средним образованием (студенты)	8	5,7	4	2,9	12	8,6
Временно не работающие	14	10,0	13	9,3	27	19,3
Трудовые мигранты	12	8,6	11	7,9	23	16,4
Всего	83	59,2	57	40,8	140	100

Анализ преморбидного фона заболевших свидетельствовал о наличии факторов риска, таких как отягощенный акушерский анамнез, неполноценное грудное вскармливание, отягощенный аллергологический анамнез, неблагополучный «семейный фон», сопутствующие заболевания, хронические

заболевания ЛОР-органов, патология ЖКТ, вирусно - бактериальная инфекция, неблагоприятная экологическая обстановка, способствующие нарушению процессов становления системы иммуногенеза.

Анализируя возраст детей, на который приходилось начало ПГ, нами отмечены следующие особенности. Из 40 (28,5%) детей в возрасте от 1 года до 3-х лет на первом году жизни заболело 11 детей (мальчиков - 7, девочек - 4), на втором - 13 (мальчиков - 7, девочек - 6), на третьем году жизни - 16 (мальчиков - 10, девочек - 6). Из 58 детей в возрасте от 4 до 6 лет дебют ПГ приходился на 4-й год жизни у 21 детей (из них, мальчиков - 13, девочек - 8), в 5 лет - у 23 (мальчиков - 14, девочек - 9), в 6 лет - у 14 (мальчиков - 6, девочек - 8). У 31 ребенка в возрасте 7 - 9 лет манифестация ПГ выглядела следующим образом: в 7 лет заболевание впервые проявилось в 13 случаях (мальчиков - 7, девочек - 6), на 8-м году жизни - у 10 (мальчиков - 6, девочек - 4), в 9 лет - у 8 (мальчиков - 5, девочек - 3). Из 8 детей в возрасте от 10 до 12 лет в 10 лет впервые заболели 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1), в 11 лет - 3 (мальчиков - 2, девочек - 1), в 12 лет - 2 (мальчиков - 2). Из 3-х детей в возрасте 13 - 15 лет впервые ПГ дебютировал в 13 лет у 2 (мальчиков и девочек по одному случаю), в 14 лет ни у одного больного не был выявлен ПГ, в 15 лет встречался у 1 ребенка (мальчик) (рисунок 3.2).

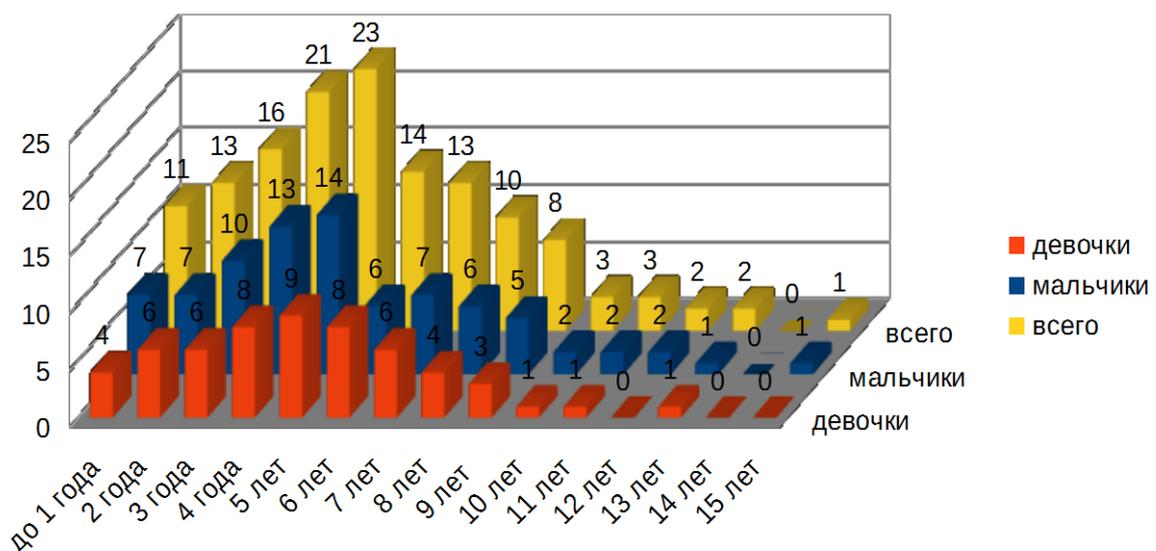


Рисунок 3.2. - Возраст начала папилломатоза гортани у детей

Полученные данные свидетельствуют о том, что пик манифестации РРП у обследованных детей приходился на возраст от 4 до 6 лет, что, вероятно, связано с так называемой функциональной незрелостью иммунной системы и системы ИФН, что не противоречит данным литературы [63, 158, 180]. Анализ влияния акушерско-гинекологического анамнеза на манифестацию ПГ показал, что у детей, родившихся от матерей моложе 19 лет и старше 30 лет, дебют ПГ имел место в возрасте от 1 года до 3-х лет.

Осиплость голоса являлась характерным признаком папилломатоза среднего отдела гортани. Кроме осиплости голоса, для папилломатоза среднего отдела гортани характерно ощущение „инородного тела”, першения и сухости в горле. Большая часть детей с локализацией папиллом в среднем отделе гортани обращались к ЛОР-врачу поздно, так как заболевание долгое время протекало бессимптомно, дети и их родители не обращали особого внимания на осиплость, симптомы заболевания не носили постоянного характера, имеющиеся неприятные ощущения не причиняли больших страданий. Симптомы приобретали постоянство с ростом папиллом.

При первом обращении к врачу в поликлинику диагноз ПГ был выставлен лишь 28 детям (20%) из 140. Чаще ставился ошибочный диагноз: острый ларингит, хронический ларингит, отек гортани, инородное тело гортани, острый бронхит. Диагноз ПГ был поставлен 112 (80%) пациентам при обращении за медицинской помощью в детское отоларингологическое отделение.

Провоцирующими факторами клинической манифестации ПГ являлись: острый ринофарингит - в 34 случаях (мальчиков - 19, девочек - 15); тонзиллит - в 26 (мальчиков - 16, девочек - 10); ларингит - в 23 (мальчиков - 15, девочек - 8); заболевания желудочно-кишечного тракта - в 17 (мальчиков - 10, девочек - 7); вирусные инфекции - в 16 (мальчиков - 9, девочек - 7); медицинские процедуры - в 13 (мальчиков - 8, девочек - 5) и прочие факторы - в 11 случаях (мальчиков - 6, девочек - 5) (рисунок 3.3).

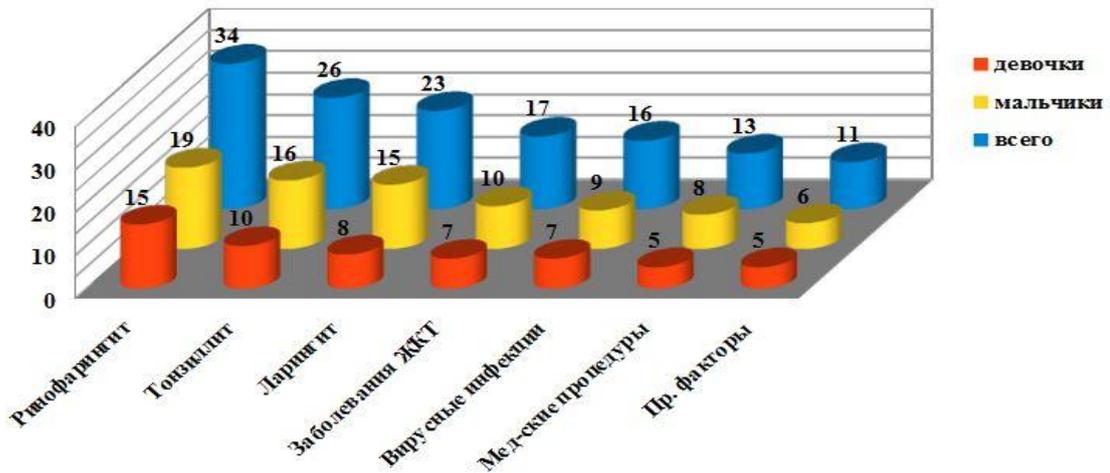


Рисунок 3.3. - Факторы, провоцирующие папилломатоз гортани у детей

Нами выделены группы больных с первичным и рецидивирующим ПГ. Группу больных с первичным респираторным папилломатозом составили 59 детей, из них мальчиков - 33, девочек - 26. У 81 ребенка (50 мальчиков и 31 девочка) был диагностирован рецидивирующий папилломатоз гортани. Ограниченная форма первичного ПГ отмечена у 23 (16,4%) пациентов, распространенная - у 24 (17,1%), обтурирующая - у 12 (8,6%) пациентов. При рецидивирующем ПГ ограниченная форма встречалась у 20 (14,3%) пациентов, распространенная - у 37 (26,4%) и обтурирующая - у 24 (17,1%) детей (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Распределение детей по формам папилломатоза гортани

Распространенность процесса	Первичный папилломатоз		Всего	Рецидивирующий папилломатоз		Всего
	мальчики	девочки		мальчики	девочки	
Ограниченная форма	13 (9,3%)	10 (7,1%)	23 (16,4%)	13 (9,3%)	7 (5,0%)	20 (14,3%)
Распространенная форма	13 (9,3%)	11 (7,8%)	24 (17,1%)	22 (15,7%)	15 (10,7%)	37 (26,4%)
Обтурирующая форма	7 (5,0%)	5 (3,6%)	12 (8,6%)	15 (10,7%)	9 (6,4%)	24 (17,1%)
Всего:	33 (23,6%)	26 (18,5%)	59 (42,1%)	50 (35,7%)	31 (22,1%)	81 (57,8%)

У 11 (7,9%) детей папилломы обнаружены на правой голосовой складке, также у 11 (7,9%) - на левой голосовой складке, у 15 (10,7%) - в области передней комиссуры, у 9 (6,4%) - в вестибулярном и подголосовом отделах, у 17 (12,1%) детей - на обеих голосовых складках и передней комиссуре, у 26 (18,6%) - на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, у 15 (10,7%) - на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия. Обе голосовые складки, складки преддверия, гортанные желудочки, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи и черпалонадгортанные складки были поражены в 29 (20,7%) случаях. Обтурация голосовой щели папилломами с распространением в подскладковое пространство и трахею отмечена у 7 (5%) детей.

В зависимости от частоты рецидивирования дети были разделены на 3 группы. Первую группу (редко рецидивирующий ПГ) составили 53 (37,9%) пациента. Среди них было 33 (23,6%) мальчика и 20 (14,3%) девочек. Во вторую группу (часто рецидивирующий ПГ) вошли 55 (39,3%) пациентов, из них мальчиков - 33 (23,6%), девочек - 22 (15,7%). В третьей группе (очень часто рецидивирующий) ПГ было 32 (22,9%) больных, из них 17 (12,1%) мальчиков и 15 (10,7%) девочек.

Частота рецидивирования ПГ в большинстве случаев коррелировала с особенностями преморбидного фона, распространенностью патологического процесса, продолжительностью заболевания. При редко рецидивирующей форме поражение гортани чаще носило ограниченный характер, значительно быстрее наступал период клинического выздоровления, рубцовых изменений в гортани не было. У детей с часто рецидивирующей формой ПГ в 1,7 раза чаще встречался отягощенный акушерский анамнез, поражение гортани имело распространенный характер, продолжительность клинического течения была больше. При очень часто рецидивирующем течении (непрерывно рецидивирующая форма), папилломатозные разрастания поражали практически всю гортань, нередко и подскладковую область. Наибольшая частота рецидив РРП чаще приходилась на возраст детей, характеризующийся физиологическими, иммунологическими и

гормональными сдвигами.

Таким образом, при анализе клинического течения ПГ частота рецидивирования процесса была вынесена на первое место по значимости.

Время установления диагноза «папилломатоз гортани» от момента начала заболевания в среднем равнялось $1,8 \pm 0,02$ года. У 24 (17,1%) детей (мальчиков - 14, девочек - 10), продолжительность болезни составила 1 год. У 75 (53,6%), из них мальчиков - 40, девочек - 35, продолжительность заболевания колебалась от 1 года до 3 лет. В этой группе 30 пациентов, обратившихся за медицинской помощью, длительно находились под наблюдением врача, так как не сразу решились на хирургическое вмешательство. У 45 пациентов хирургическое лечение было проведено непосредственно после обращения в клинику. Длительность заболевания от 3 до 5 лет установлена у 31 (22,1%) пациента (среди них мальчиков - 20, девочек - 11), из них 11 детей длительно лечились амбулаторно, и только после получения согласия им было выполнено хирургическое вмешательство. Остальные дети этой группы согласились на операцию после обращения в стационар. У 10 (7,1%) детей (мальчиков - 9, девочек - 1) болезнь длилась более 5 лет.

За период наблюдения произведено 353 операции по удалению папиллом. При этом количество операций у отдельно взятого пациента в среднем составило 2,5 случая на ребенка. Интервалы между хирургическими вмешательствами составляли от 3-х месяцев до 1 года у 32 (22,9%) пациентов, из них мальчиков - 17 (12,1%), девочек - 15 (10,7%); от 1 года до 3 лет - у 55 (39,3%), из них мальчиков - 33 (23,6%), девочек - 22 (15,7%); от 3-х до 5 лет - у 53 (37,9%) детей, мальчиков - 33 (23,6%), девочек - 20 (14,3%).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ показал, что папилломатоз гортани у детей в Республике Таджикистан занимает одно из ведущих мест среди ЛОР-заболеваний. Формированию и развитию папилломатоза гортани у детей способствует отягощенный акушерский и аллергологический анамнез, неблагополучный семейный анамнез, сопутствующие заболевания, вирусно-бактериальная инфекция, неблагополучная

экологическая обстановка, низкий социально - бытовой уровень. В большинстве случаев папилломатоз гортани диагностируется при появлении осиплости и ослаблении голоса. Наиболее часто ошибочный диагноз ставится из-за низкой обеспеченности врачами оториноларингологами, отсутствии в штате амбулаторно - поликлинического учреждения врача - оториноларинголога. Отмечается позднее направление в специализированные лечебные учреждения пациентов для диагностики.

3.2. Результаты обследования детей с папилломатозом гортани

При ларингоскопии в большинстве случаев - 72,9% (102 чел.) - слизистая оболочка голосовых складок имела розовый цвет с выраженным сосудистым рисунком и наличием патологических образований. У 38 (27,1%) детей слизистая оболочка голосовых складок была умеренно гиперемирована, так как заболевание протекало на фоне острого и хронического ларингита. Внешний вид папиллом отличался разнообразием цвета - от красновато-розоватого до серовато-белого. У 61 (43,6%) ребенка папилломы имели мягкую консистенцию с мелкобугристой поверхностью сосочковых разрастаний. В 30,7% (43 чел.) случаев папилломы имели вид конусовидных образований, усеивающих голосовую щель, голосовые складки, гортанные желудочки. Эти формы папилломатоза гортани хорошо васкуляризованы и отличаются быстрым ростом и частым рецидивированием. У 36 (25,7%) детей определялись множественные крупнобугристые баллотирующие папилломы на широкой ножке с шероховатой поверхностью.

Фиброларингоскопия проведена 45 (32,1%) детям данной группы при обращении в детское оториноларингологическое отделение Национального медицинского центра МЗиСЗН Республики Таджикистан. Фиброларингоскопия выполнялась трансназально под местной аппликационной анестезией. У 13 (9,3%) детей при фиброларингоскопии были выявлены папилломатозные разрастания на одной голосовой складке, у 11 (7,9%) детей - на обеих голосовых складках и передней комиссуре, у 14 (10%) - на обеих голосовых складках, передней

комиссуре и в вестибулярном отделе, у 7 (5%) - на голосовых складках, гортанных желудочках и в складках преддверия.

У пациентов наблюдались не только изменения окраски голоса и характера дыхания, но и ухудшение показателей ФВД. Вентиляционная функция легких исследована у 46 детей с ПГ старше 5 лет и у 10 практически здоровых детей. Согласно анализу историй болезней, нарушение вентиляционной функции легких чаще встречалось у детей с обтурирующей и несколько реже - с распространенной формами заболевания, что свидетельствует о наличии сужения просвета гортани папилломатозными образованиями (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Показатели функции внешнего дыхания у детей с папилломатозом гортани до лечения (средние значения в процентах к должным величинам) ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети, n=10	Дети с ограниченной формой ПГ, n=14	p ₂₋₁	Дети с распространенной формой ПГ, n=16	Дети с обтурирующей формой ПГ, n=16	p ₃₋₁	p ₄₋₁
	1	2		3	4		
ЖЕЛ	87,6±2,2	81,4±2,1	p<0,05	81,3±2,2	80,2±2,1	p<0,05	p<0,05
ФЖЕЛ	82,2±1,9	75,4±2,3	p<0,05	73,3±3,1	69,8±3,2	p<0,05	p<0,01
ОФВ ₁	86,2±1,8	80,1±2,1	p<0,05	75,8±3,3	73,6±3,1	p<0,01	p<0,01
ПСВ	78,3±2,2	74,3±2,1	p>0,05	72,1±2,1	66,9±3,1	p<0,05	p<0,01
МОС ₂₅	84,4±2,2	81,1±2,1	p>0,05	77,8±3,3	77,5±2,9	p>0,05	p>0,05
МОС ₅₀	92,5±2,1	88,3±3,2	p>0,05	83,6±3,4	82,1±2,9	p<0,05	p<0,01
МОС ₇₅	98,2±2,3	90,4±3,1	p<0,05	88,8±2,9	85,9±3,4	p<0,05	p<0,01

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между группами

Исследования показали, что у детей с ограниченной формой ПГ выявлены незначительные нарушения вентиляционной функции легких. Отмечено умеренное снижение показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ, p<0,05), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, p<0,05) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, p<0,05), по сравнению со здоровыми детьми. Показатели ФВД, характеризующие объемные и скоростные параметры, были достоверно ниже у детей с ПГ, чем у здоровых, за исключением

показателя MOC_{25} , отражающего бронхиальную проходимость на уровне бронхов крупного калибра, имело место недостоверное понижение показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ), снижение показателей максимальных объёмных скоростей потока кривой, соответствующих 50% и 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких (MOC_{50} и MOC_{75} , $p > 0,05$). У детей с распространённой и обтурирующей формами ПГ отмечено значимое снижение показателей ЖЕЛ ($p < 0,05$), ФЖЕЛ ($p < 0,05$), $ОФВ_1$ ($p < 0,01$), ПСВ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), MOC_{50} и MOC_{75} ($p < 0,05$ и $p < 0,01$).

При рентгенологическом исследовании гортани у 35 (25,2%) детей была выявлена бобовидной формы тень с ровными краями, проецирующаяся на одной голосовой складке, у 15 (10,7%) - в просвете гортанного желудочка и у 10 (7,1%) - в складках преддверия. У 20 (14,3%) детей при компьютерной томографии папилломы выглядели как экзофитное образование с ровными очертаниями, расположенное на широком основании, у 15 (10,7%) разрастания имели фестончатые очертания на тонкой ножке. Результаты компьютерной томографии сопоставлялись с данными традиционных методов обследования и хирургических вмешательств, когда они проводились. В 35 случаях результаты КТ совпадали с данными клинического обследования, операционными находками, верифицированными гистологически. Полученные результаты свидетельствуют и необходимости рентгено-томографического исследования для уточнения объёма и места расположения новообразования.

При гистологическом исследовании удаленного материала были выявлены следующие изменения: умеренное утолщение рогового слоя с паракератозом и акантозом, в некоторых препаратах присутствовали фигуры митоза; многослойный плоский эпителий, ороговевающий с неодинаковой интенсивностью в различных участках; множественные плоскоклеточные папилломы с инфильтрацией подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками. В глубже расположенных отделах мальпигиева слоя наблюдалось наличие койлоцитов - больших эпителиоцитов с круглыми гиперхромными ядрами и выраженной перинуклеарной вакуолизацией.

Гистологическое исследование проведено 83 мальчикам и 57 девочкам. По данным гистологического анализа признаки малигнизации патологического процесса не наблюдались ни в одном случае. В 2-х случаях при биопсийном исследовании удаленного материала отмечалось некоторое увеличение митотической активности в эпителиальных слоях. Возможно, это косвенно может указывать на риск развития рецидива патологии. Гистологический диагноз верифицировали при биопсийном исследовании операционного материала.

ПЦР диагностика для определения типа ВПЧ была проведена 55 мальчикам и 50 девочкам до лечения и 55 мальчикам и 40 девочкам после лечения. ДНК папилломавирусов высокого онкогенного риска не было выявлено ни у одного ребенка. У 9 мальчиков в биоптате ВПЧ не обнаружен. Изолированное инфицирование ВПЧ - 6 типа выявлено у 22 мальчиков и у 17 девочек, ВПЧ - 11 типов обнаружен у 13 и 14 детей соответственно, ВПЧ 6 и 11 типа у 20 детей (мальчиков-11, девочек-9). Анализ историй болезней показал, что у детей, инфицированных ВПЧ - 11 типа и ассоциацией ВПЧ - 6 и 11 типов, заболевание протекало гораздо тяжелее, с частыми рецидивами, короткими межрецидивными периодами. Этим детям чаще проводились хирургические вмешательства по удалению папиллом. Было замечено, что у детей РРП ассоциировался с ВПЧ - инфекциями половой сферы их матерей. При обследовании 9 матерей детей с ПГ на ВПЧ у 6 выявлены кондиломы гениталий. В 4 случаях это был ВПЧ - 6 типа, в двух случаях - ВПЧ - 11 типа. Практически здоровые дети (10 чел.) оказались ВПЧ - негативными. Диагностика типа ВПЧ позволяет прогнозировать клиническое течение папилломатоза гортани после родов и определяет необходимость обследования 1 раз в 6 месяцев.

Данные полученные рядом исследователей, занимающихся проблемой ПГ, продемонстрировало отсутствие единого мнения о состоянии иммунной защиты организма, что и определило необходимость изучения ряда иммунологических показателей для подбора научно - обоснованной патогенетической терапии. Иммунный статус изучен у 90 детей (мальчиков - 50, девочек - 40) в возрасте от 1 года до 15 лет. Дети были разделены на следующие группы: 1 - 3 года, 4 - 6 лет, 7

- 9 лет и 10 - 15 лет. До 3-х лет обследование проведено 20 пациентам с ПГ. В возрасте 4 - 6 лет детей было 35 чел; 7 - 9 лет - 24 чел. и от 10 до 15 лет - 11 детей. Группу контроля составили практически здоровые дети от 1 года до 15 лет (18 чел.).

Анализ клеточного звена иммунитета показал достоверное снижение абсолютного и относительного числа CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов у детей с ПГ, по сравнению с контрольной группой, что привело к понижению ИРИ (иммунорегуляторный индекс). Так, среднее значение CD3+-лимфоцитов в группе детей от 1 года до 3-х лет равнялось $68,2 \pm 2,1\%$ и $2,3 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), 4 - 6 лет - $69,7 \pm 2,4\%$ и $2,0 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), 7 - 9 лет - $69,1 \pm 2,1\%$ и $2,0 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), 10 - 15 лет - $63,1 \pm 2,1\%$, ($p < 0,05$) и $1,9 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, против $74,2 \pm 2,2\%$ и $2,5 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ в контроле. У детей с ПГ в возрастной группе 1 - 3 года процентное и абсолютное содержание CD4+ - лимфоцитов было значимо ниже - $39,5 \pm 2,0\%$ и $1,8 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) показателей практически здоровых детей $43,3 \pm 2,1\%$ и $2,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$. В возрасте 4 - 6 лет эти показатели равнялись $36,6 \pm 1,7\%$ и $1,2 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$; 7 - 9 лет - $35,8 \pm 1,5\%$ и $1,1 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$; 10-15 лет - $34,9 \pm 1,4\%$ и $1,0 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. Наряду со снижением содержания CD4+-клеток наблюдалось достоверное уменьшение количества CD8+-лимфоцитов. Содержание относительного количества CD8+-лимфоцитов в группе детей 1-3 лет равнялись $27,3 \pm 0,8\%$ и $1,0 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$); (4 - 6 лет) - $26,1 \pm 1,0\%$ и $0,9 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$); (7 - 9 лет) - $26,7 \pm 1,1\%$ и $1,0 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Среднее значение CD8+-лимфоцитов у детей с ПГ в старшей возрастной группе (10 - 15 лет) составило $26,3 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) и $0,9 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), против $29,7 \pm 0,8\%$ и $1,2 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ в группе сравнения. Соотношение CD4/CD8 у детей с РПП равнялось 1,3 - 1,4; в контрольной группе составило 1.5; что свидетельствует о наличии клеточной формы иммунодефицита. Имело место достоверное повышение уровня относительного и абсолютного количества (CD16+) у детей с ПГ во всех группах, по сравнению с группой контроля. Так, уровень CD16+-клеток у детей в возрасте 1 - 3 года составил $15,5 \pm 1,1\%$ и $0,33 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), в контроле - $12,3 \pm 1,2\%$ и $0,27 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$; в возрастной группе 4 - 6 лет

эти показатели равнялись $19,0 \pm 1,4\%$ и $0,40 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$); у детей 7- 9 лет - $18,4 \pm 1,3\%$ и $0,34 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$); 10 - 15 лет - $18,0 \pm 1,2\%$ и $0,35 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Выявлено увеличение процентного и абсолютного содержания CD19+ лимфоцитов у пациентов с ПГ. Так, у детей с ПГ 1 - 3 лет, по сравнению со здоровым детьми, выявлено значимое повышение CD19+-лимфоцитов $23,8 \pm 1,3\%$ и $0,71 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), против $19,2 \pm 1,1\%$ и $0,54 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ в контроле. В группе детей 4 - 6 лет, 7 - 9 и 10 - 15 лет также отмечалось достоверное повышение процентного $20,2 \pm 1,3\%$; $21,1 \pm 1,4\%$ и $21,3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) и абсолютного - $0,66 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$; $0,69 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ и $0,67 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) содержания CD19+-клеток. По показателям гуморального иммунитета у детей с РПГ 1 - 3 лет выявлялось более низкое содержание IgA - $0,51 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,05$), по сравнению с контролем ($0,88 \pm 0,11$ г/л). У детей 4 - 6, 7 - 9 лет и 10 - 15 лет уровень IgA был достоверно выше контрольной группы и равнялся соответственно $1,01 \pm 0,11$ г/л, $1,09 \pm 0,12$ г/л и $1,07 \pm 0,10$ г/л ($p < 0,05$). Имело место более низкое содержание IgM у детей в возрасте 1 - 3 лет - $0,92 \pm 0,07$ г/л ($p < 0,05$) и 4 - 6 лет ($1,12 \pm 0,05$ г/л, $P < 0,05$), по сравнению с контролем - $1,16 \pm 0,03$ г/л. В возрасте 7 - 9 и 10 - 15 лет эти показатели были выше группы контроля и составили соответственно $1,45 \pm 0,3$ г/л, $p < 0,05$ и $1,47 \pm 0,04$ г/л, $p < 0,05$. Средняя концентрация IgG была снижена у детей с ПГ и равнялась $7,60 \pm 0,4$ г/л, $p < 0,05$ (1 - 3 года), $8,80 \pm 0,5$ г/л, $p < 0,05$ (4 - 6 лет), $8,5 \pm 0,4$ г/л, $p < 0,05$ (7 - 9 лет) и $9,3 \pm 0,4$ г/л, $p < 0,05$ (10 - 15 лет), в контроле - $10,1 \pm 0,6$ г/л, а содержание IgE увеличилось во всех возрастных группах детей с ПГ в сравнении с контролем. Так, у детей в возрасте 1 - 3 года эти показатели равнялись $36 \pm 2,4$ кЕ/л, $p < 0,05$ (норма - $31,2 \pm 2,1$ кЕ/л), в 4 - 6 лет повысилась и составила $43 \pm 2,2$ кЕ/л, $p < 0,05$, в 7 - 9 лет оказалась чуть ниже показателей 4 - 6 - летних детей $40 \pm 2,2$ кЕ/л, $p < 0,05$, но выше, чем у здоровых детей, в 10 - 15 лет достигла $52 \pm 2,3$ кЕ/л, $p < 0,05$ (таблица 3.5).

Таким образом, анализ субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что у детей с папилломатозом гортани во всех возрастных группах наблюдались признаки иммунодефицита (дисбаланс иммунологических показателей) - снижение количественных и качественных показателей содержания субпопуляций

Таблица 3.5. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани в сравнении с показателями практически здоровых детей

Показатель	Возраст детей с ПГ, n=90								Практически здоровые дети, n=18	
	1 - 3 года n=20		4 - 6 лет n=35		7 - 9 лет n=24		10 - 15 лет n=11			
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л
Лейкоциты		9,5± 0,52		8,5±0, 53*		8,1± 0,50*		7,9± 0,51*		7,1± 0,52
Лимфоциты	54,4± 2,2*	4,1± 0,5*	49,8± 2,3*	3,5± 0,3*	49,8± 2,3*	3,2± 0,2*	39,3± 1,5*	3,2± 0,2*	42,3± 2,1	2,4±0,3
CD3 +	68,2± 2,1*	2,3± 0,1*	69,7± 2,4*	2,0± 0,1*	69,1± 2,1*	2,0± 0,2*	63,1± 2,1*	1,9± 0,1	74,2± 2,2	2,5±0,2
CD4+	39,5± 2,0*	1,8± 0,1*	36,6± 1,7*	1,2± 0,1*	35,8± 1,5*	1,1± 0,1*	34,9± 1,4*	1,0± 0,1*	43,3± 2,1	2,3±0,2
CD8+	27,3± 0,8*	1,0± 0,1*	26,1± 1,0*	0,9± 0,1*	26,7± 1,1*	1,0± 0,1*	26,3± 0,6*	0,9± 0,2*	29,7± 0,8	1,2±0,1
CD4/CD8	1,3± 0,1		1,4± 0,2		1,3± 0,1		1,3± 0,2		1,5± 0,2	
CD16+	15,5± 1,1*	0,33± 0,05*	19,0± 1,4*	0,40± 0,03*	18,4± 1,3*	0,34± 0,04*	18,0± 1,2*	0,35± 0,02*	12,3± 1,2	0,27± 0,02
CD19+	23,8± 1,3*	0,71± 0,06*	20,2± 1,3*	0,66± 0,05	21,1± 1,4*	0,69± 0,03*	21,3± 1,2*	0,67± 0,02*	19,2± 1,1	0,54± 0,04
Ig A, г/л		0,51± 0,04*		1,01± 0,11*		1,09± 0,12*		1,07± 0,10*		0,88± 0,11
Ig M, г/л		0,92± 0,07*		1,12± 0,05*		1,45± 0,05*		1,47± 0,04*		1,16± 0,03
Ig G,г/л		7,60± 0,4*		8,80± 0,5*		8,5± 0,4*		9,3± 0,4*		10,1± 0,6
Ig E, кЕ/л		36± 2,4*		43± 2,2*		40± 2,2*		52± 2,3		31,2± 2,1

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

лимфоцитов, содержащих CD3+, CD4+ и CD8+рецепторы. Уровень CD16+ был повышен у детей с ПГ, по сравнению с контрольной группой. Выявлена напряженность гуморального иммунитета, о чем свидетельствовало статистически значимое увеличение относительного и абсолютного содержания CD19+-лимфоцитов. Клинические признаки заболевания, по всей видимости,

являлись следствием ослабления механизмов иммунобиологической регуляции, что наблюдалось при часто рецидивирующей форме патологии, при этом данная картина чаще встречалась среди детей до 7 лет и реже – у детей 10 - 15 лет.

Одним из важных компонентов неспецифической защиты организма являются интерфероны. Наряду с противовирусной активностью интерфероны проявляют антипролиферативный и иммуномодулирующий эффекты. При ПГ во всех группах имело место повышение уровня сывороточного интерферона, по сравнению с показателями здоровых детей того же возраста, что является следствием вирусной природы папилломатоза. Однако эти различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Показатели интерферонового статуса у обследованных детей

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани n=90				Практически здоровые дети n=18
	1 - 3 года n=20	4 - 6 лет n=35	7 - 9 лет n=24	10 - 15 лет n=11	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	11,1±1,4	8,3±1,2	8,1±1,3	8,2±1,1	6,8±1,3
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,8±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	2,0±0,1
альфа-ИФН, (Ед/мл)	240,1±27,9*	243,5±27,8*	250,5±26,4*	254,3±26,7*	360,5±26,7
гамма-ИФН, (Ед/мл)	39,9±6,0*	41,4±6,2*	41,9±6,2*	41,8±6,1*	68,1±9,7

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверное различие между пациентами и практически здоровыми детьми по возрастам

Способность лейкоцитов больных ПГ синтезировать ИФН- α и ИФН- γ была снижена. Средний уровень индуцированной продукции ИФН- α у детей в возрасте от 1 года до 3 лет был равен 240,1±27,9 Ед/мл, $p < 0,05$; в контрольной группе этого же возраста - 360,5±26,7 Ед/мл. В других возрастных группах средний уровень

ИФН- α также был достоверно ниже - $243,5 \pm 27,8$ Ед/мл, $p < 0,05$ (4 - 6 лет), $250,5 \pm 26,4$ Ед/мл, $p < 0,05$ (7 - 9 лет) и $254,3 \pm 26,7$ Ед/мл, $p < 0,05$ (10 - 15 лет), чем в контроле. Показатели ИФН- γ также были достоверно снижены у детей с ПГ, по сравнению с показателями контрольной группы. Средний титр ИФН - γ по возрастным группам составил $39,9 \pm 6,0$ Ед/мл, $p < 0,05$ (1 - 3 года); $41,4 \pm 6,2$ Ед/мл, $p < 0,05$ (4 - 6 лет), $41,9 \pm 6,2$ Ед/мл, $p < 0,05$ (7 - 9 лет) и $41,8 \pm 6,1$ Ед/мл $p < 0,05$ (10 - 15 лет), в контроле - $68,1 \pm 9,7$ Ед/мл. При редких рецидивах ПГ способность лейкоцитов крови синтезировать ИФН- α и ИФН- γ нарушена в меньшей степени, чем при частых рецидивах.

Таким образом, анализ архивного материала выявил факторы риска развития папилломатоза гортани, рецидива, запоздалой диагностики, причины позднего обращения к врачу, клинико-лабораторные и функциональные отклонения, дисбаланс в иммунной системе, что необходимо учитывать при ведении пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном с целью выработки стратегии лечения, проведения реабилитационных и профилактических мероприятий.

Глава 4. Результаты проспективного исследования детей с папилломатозом гортани

4.1 Клиническая характеристика детей с папилломатозом гортани

В соответствии с целью и задачами нашей работы в проспективную часть исследования были включены 132 ребенка, из них 79 мальчиков и 53 девочки в возрасте от 1 года до 15 лет, находившихся на обследовании и лечении в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗиСЗН Республики Таджикистан. В проспективное, контролируемое, сравнительное исследование вошли результаты лечения и наблюдения детей с папилломатозом гортани за период с 2007 по 2016 г. Выделены следующие возрастные периоды: дети от 1 года до 3 лет, от 4 до 6 лет, от 7 до 9 лет, от 10 до 12 лет и от 13 - 15 лет. Такое деление базируется на характерных для каждой возрастной группы анатомо-физиологических особенностях как детского организма в целом, так и ЛОР-органов в частности. Распределение детей папилломатозом гортани по полу и возрасту представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Распределение обследованных детей по полу и возрасту

Пол	Возраст в годах										Всего	
	1 - 3		4 - 6		7 - 9		10 - 12		13 - 15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мальчи ки	21	15,9	31	23,4	20	15,2	4	3,0	3	2,3	79	59,8
Девочки	17	12,9	20	15,2	10	7,6	4	3,0	2	1,5	53	40,2
Всего	38	28,8	51	38,6	30	22,8	8	6,0	5	3,7	132	100,0

Из таблицы 4.1 видно, возраст большинства наблюдаемых детей (38,6%) составлял от 4 до 6 лет, а также от 1 до 3-х лет (28,8% наблюдений), дети в возрасте 7 - 9 лет составили меньшее количество (22,8% наблюдений), а в 3,7% случаев возраст наблюдаемых детей составил 13 - 15 лет. Данная возрастная

картина сопоставима с таковыми наблюдениями других авторов [23, 63, 93] и, по всей видимости, обусловлена с возрастными периодами конституционального ослабления иммунного статуса и гормональных изменений в организме детей. Контрольную группу составили 18 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту, которые по данным анкетирования и лабораторного обследования не имели клинико-лабораторных отклонений от нормы и сопутствующих заболеваний.

Данное исследование выполнялось с соблюдением рекомендаций "Этических принципов выполнения научно-медицинских исследований, в которых принимает участие человека"

Во всех случаях было получено письменное согласие от пациентов, а также от родителей детей, возраст которых не превышал 14 лет, на участие в проведении данного исследования и выполнение эндоларингеального удаления папиллом.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. добровольное информированное согласие;
2. верифицированный диагноз папилломатоз гортани;
3. возраст больных 1 - 15 лет.

Критериями исключения являлись:

1. несогласие больного на участие в данном исследовании;
2. больной уже принимает участие в каком-либо ином исследовании.

Критериями досрочного исключения из исследования являлись:

1. появление угрозы для здоровья пациента;
2. отказ больного от участия в дальнейшем исследовании.

Необходимым условием объективности проводимого исследования являлось соблюдение больным всех медицинских рекомендаций после проведения хирургического вмешательства, после выписки из клиники, а также мониторинг пациентов в динамике в течение всего периода наблюдения.

При сборе анамнеза акцентировали внимание на возрасте матери, которые по счету роды, перенесенных и сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях. Особое внимание уделялось течению беременности

(индуцированная беременность, анемия, преэклампсия, осложнения, длительность пребывания в стационаре во время беременности и др.), состоянию здоровья родителей и их близких родственников на предмет наличия у них папилломавирусной инфекции, профессиональных вредностей. Важным пунктом анамнестического исследования являлся сбор информации, касающийся времени начала заболевания, частоты рецидивирования, используемой терапии (в случае рецидивирования).

При сборе жалоб со стороны ребенка и его родителей обращали внимание на следующие проявления папилломатоза гортани: учащенное дыхание, охриплость голоса, вплоть до афонии, затруднение дыхания, повышение утомляемости и др. Клинический осмотр включал исследование кожных покровов (цвет), окраску слизистых оболочек губ, ногтевых фаланг пальцев рук. Исследовалась степень стеноза во время дыхания: наличие дыхательных шумов, втяжение межреберных промежутков и супраклавикулярных ямок, а также дополнительное участие в акте дыхания мышц грудной клетки.

Проводили общеклиническое обследование, осмотр ЛОР-органов. Исследовали функцию внешнего дыхания, проводили рентгенологическое и цитологическое исследования, исследование биоптатов с применением методов ПЦР-диагностики, изучены иммунный и ИФН статус.

Проанализированы сроки обращения детей с ПГ в специализированное медицинское учреждение. В 45,5% случаев (60 детей) до госпитализации в детское оториноларингологическое отделение пациенты проходили курс амбулаторного лечения, включающего антибактериальную и витаминотерапию, эндоларингеальное введение лекарственных препаратов и масел, ингаляции с глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами, бронхолитиками, муколитиками. На фоне и после проведенной терапии часть больных отмечала положительную динамику. При обращении за медицинской помощью впервые 18 (13,6%) детям из 132 ошибочно был поставлен диагноз «острый ларингит», 17 (12,9%) - ларинготрахеит, 13 (9,8%) - острый ринофарингит, 6 (4,5%) - острый бронхит, 4 (3,1%) - инородное тело гортаноглотки и 2 (1,5%) - отек гортани. С

диагнозом «пневмония» в профильное отделение госпитализированы 4 (3,1%) ребенка, в детское инфекционное отделение с вирусной инфекцией - 5 (3,8%) детей. У 72 (54,5%) детей заболевание было выявлено во время обращения в детское оториноларингологическое отделение.

Жалобы на нарушение голосовой функции предъявляли 132 (100%) пациента, из них мальчиков - 79 (59,8%), девочек - 53 (40,2%). В основном, дети жаловались на тихий и слабый голос - 108 (81,8%), из них мальчиков - 64 (48,5%), девочек - 44 (33,3%); отсутствие голоса - 24 (18,2%), среди них мальчиков - 15 (11,4%), девочек - 9 (6,8%); одышку при физической нагрузке - 108 (81,8%), из них мальчиков - 64 (48,5%), девочек - 44 (33,3%); одышку в покое - 24 (18,2%), среди них мальчиков - 15 (11,4%), девочек - 9 (6,8%); периодический кашель - 48 (36,4%), из них мальчиков - 29 (22%), девочек - 19 (14,4%); ощущение инородного тела в горле - 39 (29,5%), из них мальчиков - 23 (17,4%), девочек - 16 (12,1%); поперхивание при еде - 28 (21,2%), среди них мальчиков - 15 (11,4%), девочек - 13 (9,8%) (рисунок 4.1). У большинства детей одновременно сочеталось несколько жалоб.

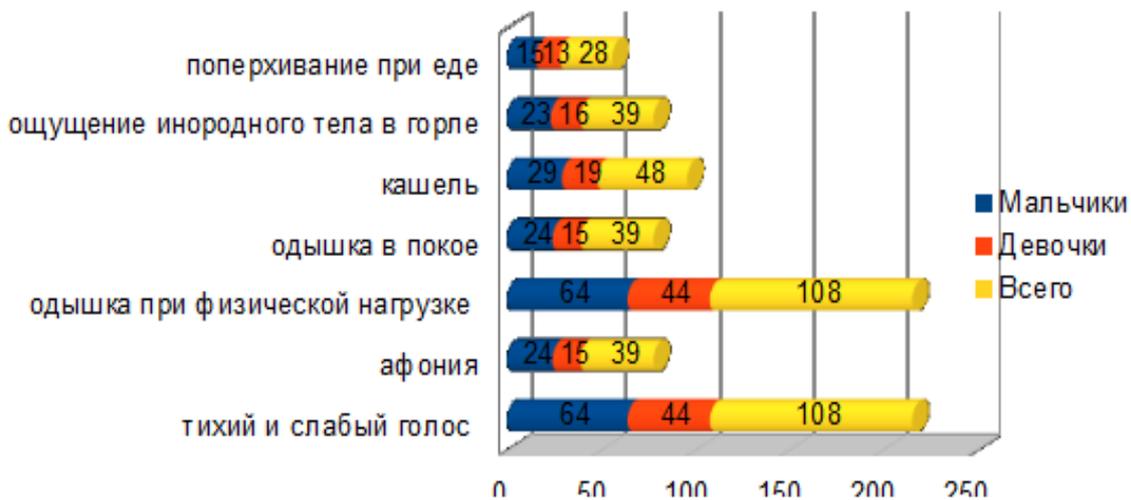


Рисунок 4.1. - Клинические симптомы у больных проспективной группы

Таким образом, анализ клиники обследованных нами больных папилломатозом гортани не выявил существенных различий с данными ретроспективной группы.

Анализируя сроки возникновения основных симптомов заболевания, отмечено, что больные, обратившиеся за медицинской помощью в сроки, превышающие 6 месяцев, на затрудненное дыхание жаловались почти в два раза чаще, чем те, которые обратились к врачу в первые 6 месяцев.

Следующей по частоте встречаемости была жалоба на головную боль, которая имела у 31 ребенка (23,5%). На ринорею жаловались 26 (19,7%) детей. Реже встречались такие жалобы, как чувство стекания слизи по задней стенке глотки - 21 (15,9%), затруднение носового дыхания - 17 (12,9%), чувство общей слабости и недомогания - 15 (11,4%). В большинстве случаев - 79 (58,8%) - имело место сочетание нескольких жалоб.

Нами проведен анализ патологии, влияющей на формирование и течение папилломатоза гортани. При обследовании детей отмечено, что среди различной патологии преобладали воспалительные заболевания ЛОР-органов, которые обнаружены у 95 (72%) детей с папилломатозом гортани, среди них мальчиков - 55 (41,7%), девочек - 40 (30,3%). Чаще всего выявлялся хронический тонзиллит - 32 (24,2%), из них мальчиков - 18 (13,6%), девочек - 14 (10,6%), хронический фарингит - у 32 (24,2%), среди них мальчиков - 20 (15,2%), девочек - 12 (9%), аденоидная вегетация у 13 (9,8%), мальчиков - 8 (6%), девочек - 5 (3,8%), ринит - у 10 (7,6%), мальчиков - 5 (3,8%), девочек - 5 (3,8%), ларингит - у 8 (6%), мальчиков - 4 (3%), девочек - 4 (3%). У 68 (51,5%) детей сочеталось несколько ЛОР-заболеваний.

На основании данных анамнеза и клинического обследования специалистами была выявлена сопутствующая патология со стороны других органов и систем. У 41 (31,1%) ребенка имела патология желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Эта патология преобладала у мальчиков - 26 (19,7%), против 15 (11,4%) у девочек. Чаще отмечали сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с фаринголарингеальным рефлюксом (ФЛР) - у 20 (15,2%) детей, реже изолированный ФЛР - 12 (9,1%), изолированную ГЭРБ - у 9 (6,8%) детей. При анализе симптоматики у

обследованных больных установлена частота клинических признаков рефлюксной болезни: отрыжка - у 31 (23,5%), изжога - у 27 (20,5%), дисфагия - у 8 (6,1%). Полученные нами данные согласуются с мнением ряда авторов [169, 212].

Отягощенный аллергоанамнез выявлен у 40 (30,3%) детей из 132 обследованных. Это связано, в первую очередь, с резким ухудшением экологии, с увеличением числа используемых лекарственных препаратов и средств бытовой химии. Кроме того, увеличение заболеваемости инфекционными болезнями сильно подрывает иммунитет детей и приводит к появлению различного вида аллергических реакций. Самой распространенной аллергией у детей является реакция на продукты питания. Частыми аллергенами становятся рыба, морепродукты, яйца и орехи. Аллергическая реакция на пищевые продукты выявлена у 17 детей из 40 с отягощенным аллергологическим анамнезом. Не только пищевая аллергия у детей причиняет им неудобства. Много проблем доставляет негативная реакция на пыль, споры грибов, пыльцу растений, пух, волосы и др. Гиперчувствительность к бытовым аллергенам наблюдалась в 8,3% (11 чел.) случаев. Отмечено наличие повышенной чувствительности не только к лекарственным препаратам, которая обнаружена у 10 (7,6%) детей из 132, но и на средства личной гигиены - у 8 (6%) детей. Аллергия на растения встречалась у 7 (5,3%) пациентов. В большинстве случаев имела место поливалентная аллергия. В структуре аллергические заболевания преобладал аллергический дерматит, который встречался у 12 (9,1%) детей из 132, аллергический ринит - у 10 (7,6%), бронхиальная астма - у 6 (4,5%). У большинства детей с выявленной гиперчувствительностью к тому или иному аллергену наблюдалось сочетание этих заболеваний.

Ассоциации ВПЧ с вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Бара (ВЭБ) установлена у 31 (23,5%) ребенка, среди них девочек - 17 (12,9%), мальчиков - 14 (10,6%). Эндокринные нарушения были выявлены у 5 (3,8%) из 132, девочек - 3 (2,3%), мальчиков - 2 (1,5%).

Факторами риска инфицирования ВПЧ явились: возраст матери $19 \pm 0,3$ лет,

начало половой жизни раньше 18 лет. У 92 (69,7%) детей из 132 матери были первородящими, т. е. дети - первенцы. В остальных случаях - 40 (30,3%) - повторнородящие. Вторым по счету ребенком в семье было 24 чел. (18,2%), третьим - 10 (7,6%), четвертым и более - 6 (4,5%).

Нами изучен акушерско-гинекологический анамнез у матерей детей, страдающих ПГ. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 34 матерей (25,8%). В 15 случаях (11,4%) у матерей выявлялась анемия, в 12 (9,1%) - патология мочевыделительной системы, в 9 (6,8%) - эндокринная патология, в 8 (6%) - заболевания ЛОР-органов. В большинстве случаев отмечалось сочетание нескольких патологий. Ранний токсикоз имел место у 12 матерей (9,1%), поздний - у 14 (10,6%). Угрожающий выкидыш в анамнезе отмечен у 8 (6%) матерей, заболевания сердечно - сосудистой системы - у 5 (3,8%). В 7 (5,3%) случаях дети родились недоношенными (в сроки от 32 до 36 недель), 4 (3,0%) - с признаками асфиксии. У 3 (2,3%) детей наблюдались признаки родовой травмы. Частота своевременных родов через естественные родовые пути составила 83,3% случая (110 чел.). Операция кесарево сечение произведена 22 (16,7%) матерям.

В возникновении заболевания ПГ большое значение придается родственным бракам, так как дети от этих браков рождаются с повышенной заболеваемостью и смертностью. Неблагоприятные последствия тем выраженнее, чем ближе степень родства родителей. Родители 18 (13,6%) детей состояли в родственном браке (двоюродные и троюродные братья и сестры).

В число факторов риска развития ПГ у детей входит раннее искусственное вскармливание, особенно, если в состав детского питания входит белок коровьего молока. Исследованиями доказано, что на вскармливании материнским молоком в первые 6 месяцев жизни было достоверно меньше $35,5 \pm 3,4\%$ детей, чем на искусственном вскармливании - $50,2 \pm 4,3\%$.

Ювенильный ПГ может развиваться при наличии у матери генитальных бородавок, а также субклинической генитальной ВПЧ-инфекции. У 42,4% (56) детей наблюдался неблагоприятный семейный анамнез по папилломавирусной инфекции. При этом у 24 родителей папилломавирусная инфекция проявлялась в

виде папиллом кожи - бородавки кожи кистей и пальцев рук, в виде множественных папиллом шеи и подмышечной области у - 20 родителей. Генитальный папилломатоз обнаружен у 12 матерей. Нередко имело место сочетание папилломатозных разрастаний на коже и слизистых. Другим предрасполагающим фактором является курение. По нашим данным, у 28 (21,2%) детей родители (отцы) были курящими (рисунок 4.2). На формирование ПГ у детей оказывает влияние степень аэрогенной нагрузки, профессиональные вредности у родителей, материально - бытовые условия.



Рисунок 4.2. - Факторы риска развития папилломатоза гортани у детей

Нами была изучена также социальная занятость родителей, чьи дети страдают ПГ (таблица 4.2).

Как видно из таблицы 4.2, 17,4% (23) родителей работали в промышленном секторе, 23,5% (31) - в агропромышленном комплексе. В 21,2% случаев родители по разным причинам временно не работали, что отразилось на социально - бытовых проблемах семьи. Лишь 14 (10,6%) детей родились в социально-благополучных семьях.

Следовательно, социально-экономический статус, бытовые проблемы, низкий уровень обеспеченности, неблагоприятные факторы окружающей среды являются факторами риска развития папилломатоза гортани у детей.

Таблица 4.2. - Сфера деятельности родителей у детей с папилломатозом гортани

Сфера труда родителей	Пол обследованных детей				Всего	
	мальчики		девочки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Служащие	9	6,8	5	3,8	14	10,6
Рабочие промышленных предприятий	14	10,6	9	6,8	23	17,4
Работники агропромышленного комплекса	19	14,4	12	9,1	31	23,5
Лица с не законченным высшим и средним образованием (студенты)	8	6,1	2	1,5	10	7,6
Временно не работающие	14	10,6	14	10,6	28	21,2
Трудовые мигранты	15	11,4	11	8,3	26	19,7
Всего	79	59,9	53	40,1	132	100

Изучена распространенность ПГ за период с 2007 по 2016 г. (рисунок 4.3).

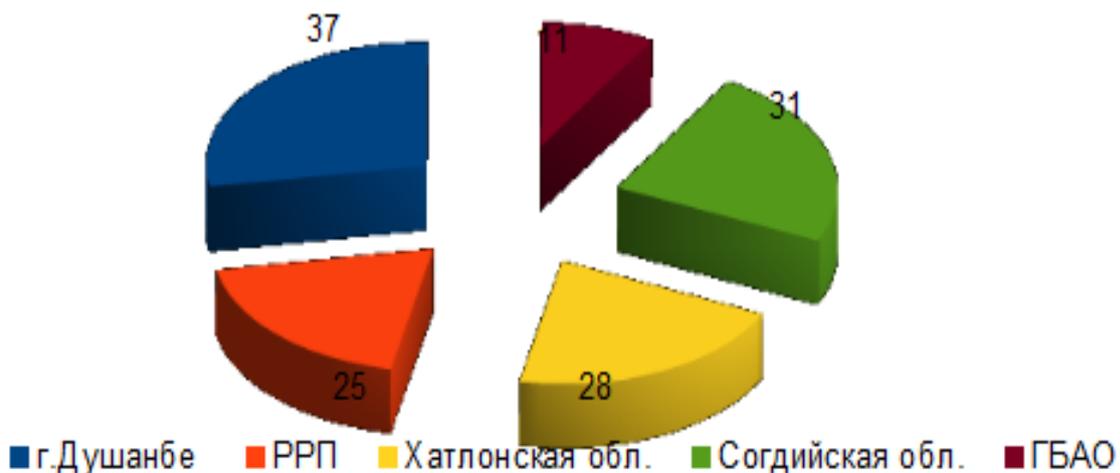


Рисунок 4.3. - Распространенность папилломатоза гортани в Республике Таджикистан за период с 2007 по 2016 г. на 100 000 детей

Как видно из рисунка 4.3, самое большое количество детей с ПГ отмечено в

г. Душанбе (37), далее в Согдийской (31) и Хатлонской (28) областях. Необходимо отметить, что наряду с обеспеченностью врачами-оториноларингологами г. Душанбе, Согдийская и Хатлонская области отличаются высокой загрязненностью промышленными отходами и выхлопными газами транспортных средств. По нашим данным, в г. Душанбе и Согдийской области ежегодный прирост больных ПГ составляет 2 - 3 человека, а распространенность ПГ гортани по Республике Таджикистан составляет 2,6 на 100 000 детей.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить важную роль всестороннего изучения причин, условий и факторов, способствующих формированию и развитию папилломатоза гортани в детском возрасте. Это необходимо учитывать при разработке мер профилактики.

Выявленные факторы риска развития папилломатоза гортани у детей проспективной группы были схожи с данными ретроспективной группы.



Рисунок 4.4. - Факторы, провоцирующие рецидив папилломатоза гортани у детей

При анализе анамнестических данных установлено, что рецидив ПГ у 24 детей наступал при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов - у 13 мальчиков и у 11 девочек, у 20 детей с патологиями пищеварительного тракта - у 12 мальчиков и у 8 девочек, в 18 случаях при острых вирусных инфекциях - у 10

мальчиков и у 8 девочек, в 15 случаях отмечалось угнетение иммунной системы – у 8 мальчиков – 8 и у 7 девочек, при не соблюдении правил гигиены полости рта – у 9, мальчиков - 5, девочек - 4, неполноценном питании - у 8 детей, мальчиков - 5, девочек - 3, после проведения медицинских процедур - у 5 детей, из них мальчиков - 3, девочек - 2 (рисунок 4.4).

Проанализирован возраст начала заболевания ПГ, так как пациенты при возникновении первых признаков заболевания не всегда обращались к врачу.

Распределение детей в зависимости от возраста диагностирования ПГ представлено на рисунке 4.5.

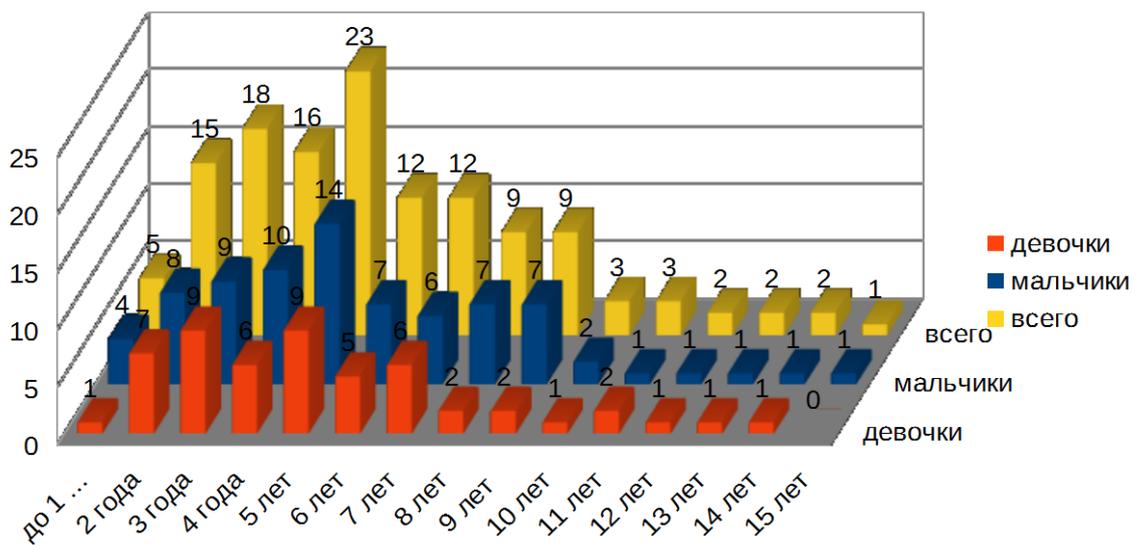


Рисунок 4.5. - Возраст начала папилломатозом гортани у детей

Как видно из рисунка 4.5, ПГ у детей до 1 года был диагностирован в 5 случаях (у 4 мальчиков и у 1 девочки), в 2-х-летнем возрасте у 15 детей (у 8 мальчиков и у 7 девочек), в трехлетнем возрасте у 18 детей (по 9 случаев среди мальчиков и девочек), в четырехлетнем возрасте у 16 детей (у 10 мальчиков и у 6 девочек), в пятилетнем возрасте у 23 детей (у 14 мальчиков и у 9 девочек), в шестилетнем возрасте у 12 детей (у 7 мальчиков и у 5 девочек), в семилетнем возрасте у 12 детей (по 6 случаев среди мальчиков и девочек), в восьмилетнем возрасте у 9 детей (у 7 мальчиков и у двух девочек), в девятилетнем возрасте у 9 детей (у 7 мальчиков и у двух девочек), в десятилетнем возрасте у 3 детей (у двух

мальчиков и у одной девочки), в 11-летнем возрасте у 3 детей (у одного мальчика и у двух девочек), в 12 лет - в 2 случаях (мальчиков и девочек по 1 чел.), в 13 лет также в 2 случаях (мальчиков - 1, девочек - 1), в 14 лет - в 2 случаях (мальчиков и девочек по 1 чел.), в 15 лет - в 1 случае (мальчиков - 1).

Как и в ретроспективной группе, в проспективном исследовании дети были разделены на группы с первичным и рецидивирующим папилломатозом. С первичным ПГ оказалось 72 (54,5%) пациента, из них мальчиков - 41, девочек - 31, с рецидивирующим - 60 (45,4%), мальчиков - 38, девочек - 22. Выделены следующие формы ПГ: ограниченная, распространенная и обтурирующая. Ограниченная форма выявлена у 52 (39,3%) детей, распространенная - у 51 (38,6%), обтурирующая - у 29 (22,1%) (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Распределение детей по формам папилломатоза гортани

Распространенность процесса	Первичный папилломатоз		Рецидивирующий папилломатоз		Всего
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
Ограниченная форма	18 (13,6)	10 (7,5%)	17 (12,9%)	7 (5,3%)	52 (39,3%)
Распространенная форма	16 (12,1%)	12 (9,1%)	14 (10,6%)	9 (6,8%)	51 (38,6%)
Обтурирующая форма	7 (5,3%)	9 (6,8%)	7 (5,3%)	6 (4,5%)	29 (22,1%)
Всего	41 (31%)	31 (23,5%)	38 (28,8%)	22 (16,7%)	132 (100%)

При первичном осмотре папилломатозные разрастания локализовались на правой голосовой складке у 14 (10,6%) детей, на левой голосовой складке - у 20 (15,2%), в области передней комиссуры - у 18 детей (13,6%), в вестибулярном и подголосовом отделах - у 9 (6,8%), на обеих голосовых складках и передней комиссуре - у 18 (13,6%) детей, на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе - у 14 (10,6%) детей, на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия - у 15 (11,4%) детей, на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанные складках - у 17

(12,9%) детей, в подскладковом пространстве и трахее - у 7 детей (5,3%).

За весь период наблюдения 58 (43,9%) детей оперированы однократно, среди которых 36 (27,3%) мальчиков и 22 (16,7%); девочки. В 51 (38,6%) случае дети были оперированы дважды, среди которых 3 (24,2%) мальчиков и 19 (14,4%) девочек. В 21 (15,9%) случаев у детей хирургические вмешательства проводились 3 раза, среди которых 10 (7,6%) мальчиков и 11 (8,3%) девочек. В двух случаях (1,6%) дети подвергались хирургическим вмешательствам четырежды, из них мальчиков - 1 (0,8%), девочек - 1 (0,8%).

Проанализировано количество проведенных эндоларингеальных вмешательств по возрастным группам. В группе детей в возрасте от 1 до 3 лет было выполнено всего 95 операций, в возрасте от 4 до 6 лет - 119 хирургических вмешательств, в 7 - 9 лет – 66 хирургических вмешательств, от 10 до 15 лет - 29 эндоларингеальных вмешательств по удалению образований. Всего проведено 309 операций по удалению папилломатозных образований. Количество операций у отдельно взятого пациента составляло 2,2 - 2,3 случая на ребенка.

Редко рецидивирующая форма заболевания наблюдалась в 57 (43,2%) случаях – у 35 (26,5%) мальчиков и у 22 (16,7%) девочек. Часто рецидивирующая форма заболевания наблюдалась в 52 (39,4%) случаях – у 33 (25%) мальчиков и у 19 (14,4%) девочек. Очень часто рецидивирующая форма заболевания наблюдалась в 23 (17,4%) случаях - у 11 (8,3%) мальчиков и у 12 (9,1%) девочек.

Согласно результатам проведенных исследований, проспективная группа отличается от ретроспективной более длительным межрецидивным периодом, уменьшением количества проведенных операций (ретроспективная группа - 353, проспективная - 309), достоверной нормализацией иммунного и интерферонового статусов, что свидетельствует об эффективности лечения. Время установления диагноза «папилломатоз гортани» от момента начала заболевания равнялась $1,1 \pm 0,03$ года, в ретроспективной группе составила $1,8 \pm 0,02$ года. Среди причин рецидивов РРП у этих пациентов можно выделить обострение заболеваний ЛОР-органов, не соблюдение правил гигиены полости рта, неполноценное питание, иммунодефицит, манифестацию ГЭРБ. Важную роль играет гормональный фон,

связанный с половым созреванием. Достижение ремиссии, на наш взгляд, было связано в первую очередь с правильно подобранными препаратами, применением современных методов лечения, а также с лечением сопутствующей патологии, санацией очагов инфекции и пр.

Таким образом, анализ проведенного исследования выявил значимые факторы риска в формировании папилломатоза гортани у детей. Развитие этой патологии детей тесно связано с воздействием как наследственных медико-биологических, так и экологических факторов. Среди обследованных детей чаще, чем у здоровых встречалась семейная отягощенность, патология желудочно-кишечного тракта, хронические очаги инфекции. Выявлен отягощенный аллергологический анамнез, сопутствующие заболевания. Нередко дети длительное время проживали в районах с неблагоприятной экологической характеристикой, с низким социально - бытовым уровнем. Выявление этих факторов необходимо для раннего прогнозирования, профилактики и организации реабилитации детей с папилломатозом гортани.

4.2. Результаты обследования детей папилломатозом гортани

При ларингоскопии в 79,5% (105 чел.) случаев слизистая оболочка голосовых складок имела розовую окраску с выраженным сосудистым рисунком и наличием патологических образований. У 27 (20,5%) детей слизистая оболочка голосовых складок была умеренно гиперемирована, так как заболевание протекало на фоне острого процесса. Внешний вид папилломы отличался разнообразием цвета - от красноватого до розового. Практически у всех детей папилломы имели мягкую консистенцию с мелкобугристой поверхностью сосочковых разрастаний. В 39,4% случаев папилломы имели единичный характер, в 60,6% - множественный.

Фиброларингоскопия проведена 55 (41,7%) детям данной группы при обращении в детское оториноларингологическое отделение Национального медицинского центра МЗиСЗН Республики Таджикистан. Фиброларингоскопия

выполнялась трансназально под местной аппликационной анестезией. У 15 (11,4%) детей при фиброларингоскопии были выявлены папилломатозные разрастания на одной голосовой складке, у 15 (11,4%) - на голосовых складках и передней комиссуре, у 14 (10,6%) - в области голосовых складок, передней комиссуре и в вестибулярном отделе, у 11 (8,3%) - на голосовых складках, гортанных желудочках и в складках преддверия.

У детей с ПГ нередко наблюдается изменение характера дыхания, которое становится поверхностным, что отражается на окраске голоса, а также влияет на функцию внешнего дыхания. Нами было проведено исследование функции внешнего дыхания у 52 детей. Исследовались те же параметры внешнего дыхания, что и в ретроспективной группе. Показатели ФВД, характеризующие объемные и скоростные параметры, были достоверно ниже у детей с ПГ, чем у здоровых, за исключением показателя MOC_{25} , отражающего бронхиальную проходимость на уровне бронхов крупного калибра. Наиболее характерным спирографическим признаком обтурации голосовой щели является снижение $ОФВ_1$, причем $ОФВ_1$ снижается быстрее, чем ФЖЕЛ, что приводит к падению коэффициента $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. При сравнении показателей ФВД у детей с папилломатозом гортани в зависимости от степени распространенности папиллом с показателями ФВД здоровых детей были выявлены достоверные различия. Исследования показали, что у детей с ограниченной формой ПГ выявлены легкие нарушения вентиляционной функции легких. Отмечено умеренное снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, $p < 0,05$; ПСВ, $p < 0,05$; MOC_{25} и MOC_{50} , $p > 0,05$; MOC_{75} , $p < 0,05$. У детей с распространенной формой ПГ, по сравнению с показателями контрольной группы, были выявлены значимые различия по следующим показателям: ЖЕЛ ($p < 0,01$); ФЖЕЛ ($p < 0,01$); $ОФВ_1$ ($p < 0,01$); ПСВ ($p < 0,01$); MOC_{25} ($p > 0,05$); MOC_{50} ($p < 0,01$); MOC_{75} ($p < 0,01$). При сравнении данных детей с обтурирующей формой ПГ с контрольной группой были получены более выраженные снижения показателей ФВД - ЖЕЛ ($p < 0,01$); ФЖЕЛ ($p < 0,001$); $ОФВ_1$ ($p < 0,001$); ПСВ ($p < 0,01$); MOC_{25} ($p > 0,05$); MOC_{50} и MOC_{75} ($p < 0,01$) (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Некоторые показатели функции внешнего дыхания у детей с папилломатозом гортани до лечения (средние значения в процентах к должным величинам), $M \pm m$

Показатели	Здоровые дети, n=10	Дети с ограниченной формой ПГ, n=18	p ₂₋₁	Дети с распространенной формой ПГ, n=18	Дети с обтурирующей формой ПГ, n=16	p ₃₋₁	p ₄₋₁
	1	2		3	4		
ЖЕЛ	87,6±2,2	80,1±2,3	p<0,05	79,9±2,1	79,2±2,2	p<0,01	p<0,01
ФЖЕЛ	82,2±1,9	76,5±2,2	p<0,05	72,8±2,4	68,1±3,1	p<0,01	p<0,001
ОФВ₁	86,2±1,8	79,1±2,1	p<0,05	74,6±3,1	70,2±3,6	p<0,01	p<0,001
ПСВ	78,3±2,2	73,1±2,3	p>0,05	71,3±2,3	65,8±2,3	p<0,01	p<0,001
МОС₂₅	84,4±2,2	80,1±2,1	p>0,05	76,9±3,4	76,3±3,6	p>0,05	p>0,05
МОС₅₀	92,5±2,1	86,3±2,9	p>0,05	82,1±3,0	81,5±3,3	p<0,01	p<0,01
МОС₇₅	98,2±2,3	91,1±2,5	p<0,05	87,5±2,6	85,1±3,4	p<0,01	p<0,01

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между группами

Таким образом, полученные данные показывают, что у детей с папилломатозом гортани при отсутствии симптомов бронхоспазма выявлены функциональные симптомы нарушения бронхиальной проходимости, что свидетельствует об ухудшении проходимости дыхательных путей, как в центральных, так и в периферических отделах. Данные, полученные в ходе исследований, свидетельствуют о том, что выраженность нарушений бронхиальной проходимости в большей степени зависит от формы папилломатоза гортани.

При больших размерах папиллом, расположенных в области надгортанника и преддверия гортани очень сложным представляется определение нижней границы папилломатозного разрастания. В этих случаях рентгенологическое исследование является крайне необходимым. Оно позволяет установить разрушение хрящей гортани, определяет границы разрастания.

Рентгенологическое исследование гортани проведено 57 (43,2%) детям, из них мальчиков - 33 (25%), девочек - 24 (18,2%), КТ гортани - 40 (30,3%), 24 (18,2%) мальчикам и 16 (12,2%) девочкам. У 20 (15,2%) детей при рентгенографии гортани, обнаружен воздушный столб подскладочного пространства, который

занят дополнительной тенью в виде неправильных утолщений с гладкими полициклическими очертаниями. В 15 (11,4%) случаях папилломы проецировались в виде малоинтенсивной равномерной тени овальной формы. У 12 (9,1%) детей с ПГ папилломы имели шаровидную форму с гладкими полициклическим очертаниями. На боковой рентгенограмме гортани у 10 (7,6%) пациентов была выявлена бобовидной формы тень с ровными краями, проецирующаяся на голосовой складке, в просвете гортанного желудочка и в складках преддверия. Структура хрящей гортани при папилломатозных разрастаниях не была нарушена. Результаты компьютерной томографии сопоставлялись с данными традиционных методов обследования и хирургических вмешательств, когда они проводились.

Таким образом, изложенное свидетельствует о высокой информативности рентгено-томографического исследования при постановке диагноза, уточнении распространенности процесса и при дифференциальной диагностике папилломатоза гортани с другими заболеваниями гортани.

Цитологическое исследование проведено 109 детям (82,6%), из них мальчиков - 58 (43,9%), девочек - 51 (38,6%).

Гистологическое исследование проведено 79 (59,8%) мальчикам и 53 (40,2%) девочкам. После проведенного курса лечения и при повторных эндоларингеальных вмешательствах гистологическое исследование проведено 105 (79,5%) пациентам, из них мальчиков было 60 чел. (45,5%), девочек - 45 (34%). При проведении исследований установлено, что биопсийная ткань папиллом гортани имеет существенное различие при ограниченной, распространенной и обтурирующей формах заболевания. У детей с ограниченной формой заболевания гистологическая картина существенно не отличалась от таковой слизистой гортани здоровых детей. В то время как выраженные морфологические изменения были выявлены у детей с распространенной и обтурирующей формами. При распространенной форме ПГ обнаружен полиморфизм ядер клеток, уменьшилось количество вакуолизированных митохондрий. Тонкофибриллы располагались хаотично, а гранулярная эндоплазматическая сеть редуцировалась или наступала

ее аплазия. У детей с обтурирующей формой ПГ были выявлены наиболее выраженные морфологические изменения.

Необходимо отметить, что ни в одном случае у детей данной группы не наблюдалось случаев малигнизации образований. Вышеизложенное свидетельствует о том, что гиперпластические процессы гортани развиваются при длительно существующем хроническом воспалении.

Пациентам данной группы проводилась ПЦР - диагностика удаленных папиллом и браш -биоптатов с целью выявления и типирования вирусов ВПЧ. ПЦР - диагностика проведена при первичном хирургическом вмешательстве на гортани у 111 детей, а при повторных хирургических вмешательствах - у 101 (76,5%) пациента, из них мальчиков - 61 (46,2%), девочек - 40 (30,3%). У 46 (34,9%) пациентов, среди них мальчиков - 27 (20,5%), девочек - 19 (14,4%) из 132 детей обнаружен ВПЧ 6 типа, у 33 (25%), из них мальчиков - 20 (15,2%), девочек - 13 (9,8%) - ВПЧ 11 типа, у 22 (16,7%), из них мальчиков - 14 (10,6%), девочек - 8 (6,1%) - сочетание ВПЧ 6 и ВПЧ 11 типов. ДНК папилломавирусов высокого онкогенного риска не была выявлена ни у одного ребенка. Отмечено, что у детей, инфицированных ВПЧ - 11 и ассоциацией ВПЧ - 6 с ВПЧ - 11, заболевание протекало тяжелее, с частыми рецидивами (около 3 - 4 рецидивов в год), короткими межрецидивными периодами. Этим детям чаще производились хирургические вмешательства по удалению папиллом. При обследовании 12 женщин - матерей детей с ПГ на ВПЧ внегортанной локализации в 8 случаях тип выявленного вируса совпадал с вирусом, выделенным из папилломы гортани: в трех случаях это был ВПЧ 6, в двух случаях - ВПЧ 6/11 и в трех ВПЧ 11 типа.

Диагностика типа ВПЧ позволяет прогнозировать клиническое течение папилломатоза гортани после родов и определяет необходимость обследования 1 раз в 6 месяцев. Полученные нами результаты совпадают с мнением ряда исследователей [1, 6, 27, 29, 96].

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать заключение о том, что инфицирование плода вирусом папилломы человека мало зависит от типа вируса (высокого или низкого канцерогенного риска). Большее значение, с

нашей точки зрения, имеет форма существования вирусной инфекции у матери на момент беременности и родов. Так, при латентном течении инфекции этот риск минимален, а при субклинической форме или выраженной клинической картине в виде аногенитальных кондилом - значительно повышен. В развитии и хронизации рецидивирующего ПГ важнейшую роль играют нарушения нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной и интерферновой системы, что и определило необходимость изучения ряда иммунологических показателей и интерфернового статуса для определения характера, имеющегося дефицита и подбора адекватной научно - обоснованной патогенетической терапии.

Иммунологическое обследование проводили до и после лечения 95 (71,9%) детям, из них мальчиков - 51 (38,6%), девочек - 44 (33,3%). У детей возрастных категорий от 1 до 15 лет изучалось состояние иммунной системы. Данные пациенты были распределены в зависимости от возраста на следующие возрастные группы: от 1 до 3 лет, от 4 до 6 лет, от 7 до 9 лет и от 10 до 15 лет. такое распределение по возрастам связано с возрастной этапность процесса дифференциации иммунной системы у детей, при этом для каждого возрастного периода характерны отдельные особенности состояния иммунной системы организма. До 3-х лет обследование проведено 28 (21,2%) пациентам с ПГ. Из них мальчиков и девочек по 14 детей (по 10,6%). В возрасте 4 - 6 лет детей было 28 (21,2%), из них мальчиков - 16 (12,2%), девочек - 12 (9,1%); в возрасте 7 - 9 лет было 29 (22%) детей, из них мальчиков - 16 (12,2%), девочек - 13 (9,8%), в возрасте 10 - 15 лет было 10 (7,6%) пациентов, из них мальчиков - 5 (3,8%) и девочек - 5 (3,8%). Практически здоровые дети 18 человек, также были разделены на группы.

В ходе проведенного иммунологического обследования установлено, что иммунная недостаточность выявлена у 57,4% детей с ПГ. Этот показатель близок к таковому среди обследованных детей ПГ по данным разных авторов [1, 16, 63, 157, 159]. Анализ встречаемости измененных показателей демонстрирует, что у

детей с ПГ повышено содержание лейкоцитов, количественные и качественные показатели уровня лимфоцитов, по сравнению с контрольной группой.

У данных больных с ПГ наблюдалось снижение количественных и качественных показателей уровня CD3+-лимфоцитов, по сравнению с контролем. Полученные результаты могут свидетельствовать о нарушении дифференцировки и созревания CD3+-клеток и/или об усиленном апоптозе за счет усиления функциональной активности этой субпопуляции лимфоцитов, что происходит, в основном, за счет снижения CD4+-лимфоцитов, что нашло отражение в снижении индекса CD4+/CD8+ у детей с ПГ.

Так, содержание CD3+-лимфоцитов по группам составило: $68,2 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$ и $2,1 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ (группа детей в возрасте 1 - 3 года); $69,4 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$ и $2,0 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ (дети в возрасте 4 - 6 лет); $69,3 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$ и $2,0 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ (дети в возрасте 7 - 9 лет); $68,2 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$ и $2,0 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ (дети с ПГ в возрасте 10 - 15 лет); в контроле - $74,2 \pm 2,1\%$ и $2,5 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$. Средние значения CD4+- клеток в младшей возрастной группе составили $39,4 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$) и $1,3 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$; у детей с ПГ 4 - 6 лет - $37,3 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$ и $1,2 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$; у пациентов 7 - 9 лет - $37,8 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$ и $1,3 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$; у 10 - 15-летних пациентов были равны $35,2 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$ и $1,0 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, что достоверно ниже ($p < 0,05$) показателей в контроле - $41,3 \pm 2,2\%$ и $1,5 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$. Относительное количество CD8+лимфоцитов при ПГ у детей от 1 года до 3 лет равнялось $29,3 \pm 0,8\%$ и $1,1 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, что ниже, чем в контроле и у детей 4 - 6 лет - $27,6 \pm 1,2\%$ и $0,9 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. Эти показатели были достоверно низкими и у пациентов 7 - 9 лет - $27,7 \pm 1,1\%$ и $1,0 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ и 10 - 15 лет - $26,3 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$ и $0,9 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, в контрольной группе были равны $30,8 \pm 1,1\%$ и $1,2 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$. Отмечено снижение CD4/CD8 (ИРИ). У детей с респираторным папилломатозом отмечалась супрессорная недостаточность.

Выявлено повышение количества CD16+- лимфоцитов у детей с ПГ, по сравнению с показателями контрольной группы. Так, у больных ПГ в возрасте 1 - 3 года относительное содержание CD16+-лимфоцитов равнялось $15,5 \pm 1,2\%$; 4 - 6 лет $7,4 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$; 7 - 9 лет - $17,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$; 10 - 15 лет - $18,0 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$,

что значительно выше показателей в контроле - $13,7 \pm 1,2\%$. Эти изменения касались и абсолютных показателей. Абсолютное количество CD16+ лимфоцитов было равно соответственно $0,32 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$; $0,35 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$; $0,35 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ и $0,35 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$; в контрольной группе - $0,28 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$. Повышение CD16+ лимфоцитов у детей с ПГ свидетельствует о прогрессировании вирусной инфекции, либо о воспалении. Отмечено также повышение содержания CD19+ В-лимфоцитов у больных всех возрастных групп, по сравнению с контролем, что обусловлено активной продукцией антител. Относительное количество CD19+ лимфоцитов во всех группах было выше $21,5 \pm 1,2\%$ (1 - 3 года); $21,6 \pm 1,3\%$ (4 - 6 лет); $20,9 \pm 1,4\%$ (7 - 9 лет) и $21,3 \pm 1,2\%$ (10-15 лет), чем в контроля - $20,2 \pm 1,3\%$, как и абсолютное содержание - соответственно $0,64 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$; $0,62 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$; $0,66 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ и $63 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, в контроле - $0,56 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$. Повышение относительного количества В-лимфоцитов чаще было связано с вирусной инфекцией, реже - с затяжным течением ПГ. Содержание IgA достоверно уменьшились у больных с ПГ по сравнению со здоровыми, кроме содержания IgM и IgG в группе пациентов с ПГ в возрасте 10 - 15 лет. Так, концентрация IgA у детей ПГ в возрасте 1 - 3 года равнялась $0,65 \pm 0,13$ г/л, $p < 0,05$, в возрасте 4 - 6 лет - $1,01 \pm 0,13$ г/л, 7 - 9 лет - $1,03 \pm 0,13$ г/л, 10 - 15 лет - $1,07 \pm 0,12$ г/л, в контрольной группе - $1,15 \pm 0,14$. Уровень IgM был снижен у детей ПГ в возрасте 1 - 3 года и составил $0,95 \pm 0,06$ г/л, $P < 0,05$; 4 - 6 лет - $1,12 \pm 0,05$ г/л, в группе сравнения равнялся $1,13 \pm 0,03$ г/л. Средняя концентрация IgM в группе детей с ПГ 7 - 9 лет составила $1,15 \pm 0,05$ г/л, 10 - 15 лет - $1,47 \pm 0,08$ г/л, что достоверно ($p < 0,01$) выше показателей контрольной группы - $1,13 \pm 0,03$ г/л. Средние значения IgG у детей с ПГ равнялись $7,62 \pm 0,4$ г/л, $p < 0,05$ (1 - 3 года), $8,80 \pm 0,5$ г/л (4 - 6 лет), $8,75 \pm 0,4$ г/л (7 - 9 лет), что было ниже аналогичных показателей контроля ($9,1 \pm 0,5$ г/л). Содержание IgG у детей 10 - 15 лет ($9,3 \pm 0,4$ г/л) было выше, чем в контроле ($9,1 \pm 0,5$ г/л). У всех детей с ПГ отмечено повышение содержания IgE. Так, у детей в возрасте 1 - 3 года эти показатели равнялись $37 \pm 1,7$ кЕ/л ($p < 0,05$); 4 - 6 лет - $38 \pm 2,2$ кЕ/л; 7 - 9 лет - $38 \pm 2,3$ кЕ/л ($p < 0,05$); 10 - 15 лет - $52 \pm 2,3$ кЕ/л ($p < 0,01$), в контрольной группе $32 \pm 1,5$ кЕ/л (таблица 4.5).

Таблица 4.5. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани в сравнении с показателями контрольной группы

Показатель	Возраст детей с ПГ, n=95								Практически и здоровые дети, n=18	
	1 - 3 года n=28		4 - 6 лет n=28		7 - 9 лет n=29		10 - 15 лет n=10			
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л
Лейкоциты		9,3± 0,52*		8,4± 0,53		7,9± 0,51		7,9± 0,51		7,5± 0,53
Лимфоциты	51,4± 2,3*	4,1± 0,6*	49,4± 2,3	3,4± 0,4	45,8± 2,3	3,2± 0,2	39,5± 1,5*	3,2± 0,2	44,3± 2,3	2,5±0,3
CD3 +	68,2± 2,2*	2,1± 0,1	69,4± 2,4*	2,0± 0,1	69,3± 2,3*	2,0± 0,2	68,2± 2,2*	2,0± 0,1	74,2± 2,1	2,5±0,3
CD4+	39,4± 2,1	1,3± 0,3	37,3± 1,3*	1,2± 0,1	37,8± 1,5*	1,3± 0,1	35,2± 1,5*	1,0± 0,1	41,3± 2,2	1,5±0,2
CD8+	29,3± 0,8	1,1± 0,1	27,6± 1,2*	0,9± 0,1*	27,7± 1,1	1,0± 0,1	26,3± 1,4*	0,9± 0,2	30,8± 1,1	1,2± 0,1
CD4/CD8	1,3± 0,1		1,4± 0,2		1,4± 0,1		1,3± 0,2		1,4± 0,2	
CD16+	15,5± 1,2	0,32± 0,04	17,4± 1,4*	0,35± 0,03*	17,7± 1,3*	0,35± 0,04	18,0± 1,2*	0,35± 0,02*	13,7± 1,2	0,28± 0,02
CD19+	21,5± 1,2	0,64± 0,04	21,6± 1,3	0,62± 0,05	20,9± 1,4	0,66± 0,04	21,3± 1,2	0,63± 0,02	20,2± 1,3	0,56± 0,03
Ig A, г/л		0,65± 0,13*		1,01± 0,13		1,03± 0,13		1,07± 0,12		1,15± 0,14
Ig M, г/л		0,95± 0,06*		1,12± 0,05		1,15± 0,05		1,47± 0,08**		1,13± 0,03
Ig G, г/л		7,62± 0,4*		8,80± 0,5		8,75± 0,4		9,3± 0,4		9,1± 0,5
Ig E, кЕ/л		37± 1,7*		38± 2,2*		38± 2,3*		52± 2,3**		32± 1,5

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Большое значение в изучении состояния противовирусной защиты имеет оценка интерферонового статуса. Уровень сывороточного ИФН у пациентов с ПГ был несколько повышен, по сравнению с показателями контрольной группы, однако эти различия были статистически недостоверными (p>0,05). Спонтанный ИФН у детей с ПГ был в пределах нормы. Во всех возрастных группах снижена способность лейкоцитов крови продуцировать ИФН-α и ИФН-γ. Уровень ИФН-α

в группе детей с ПГ 1 - 3 года составил $246,1 \pm 27,5$ Ед/мл, $p < 0,05$; 4 – 6 лет - $256,5 \pm 26,8$ Ед/мл, $p < 0,05$; 7 – 9 лет - $246,5 \pm 27,4$ Ед/мл, $p < 0,05$; 10 - 15 лет - $265,3 \pm 26,9$ Ед/мл, в контроле - $341,5 \pm 32,2$ Ед/мл. Содержание ИФН- γ равнялось $38,9 \pm 6,2$ Ед/мл, $p < 0,05$ – у детей от 1 года до 3 лет; $41,5 \pm 6,1$ Ед/мл, $p < 0,05$ – у детей от 4 до 6 лет; $43,5 \pm 6,2$ Ед/мл – у детей от 7 до 9 лет и $46,7 \pm 6,2$ Ед/мл – у детей от 10 до 15 лет, в контроле - $63,3 \pm 8,4$ Ед/мл (таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Показатели интерферонового статуса у детей обследуемых детей

Показатели	Возраст детей с папилломатозом гортани n=95				Практически здоровые дети n=18
	1 - 3 года n=28	4 - 6 лет n=28	7 - 9 лет n=24	10 - 15 лет n=11	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	$11,1 \pm 1,4$	$11,2 \pm 1,2$	$10,7 \pm 1,3$	$8,3 \pm 1,3$	$7,5 \pm 1,4$
Спонтанный ИФН, Ед/мл	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$
альфа-ИФН, (Ед/мл)	$246,1 \pm 27,5^*$	$256,5 \pm 26,8^*$	$246,5 \pm 27,4^*$	$265,3 \pm 26,9$	$341,5 \pm 32,2$
гамма-ИФН, (Ед/мл)	$38,9 \pm 6,2^*$	$41,5 \pm 6,1^*$	$43,5 \pm 6,2$	$46,7 \pm 6,2$	$63,3 \pm 8,4$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверность различий по сравнению с практически здоровыми детьми по возрастам

Таким образом, на основании полученных результатов установлено, что ПГ у детей сопровождается Т-клеточным иммунодефицитом, увеличением содержания В-лимфоцитов, снижением уровня иммуноглобулина А и М, повышением титра иммуноглобулина Е. Выявлен дисбаланс системы интерферона. Уровень сывороточного ИФН повышен, продукция ИФН- α в ответ на индукцию вирусом болезни Ньюкасла и продукция ИФН- γ при индукции лейкоцитов крови снижена. Выявлена связь способности лейкоцитов больных ПГ синтезировать ИФН- α и ИФН γ с частотой рецидивирования. При редких рецидивах ПГ способность

лейкоцитов в крови пациентов синтезировать ИФН- α и ИФН- γ нарушена в меньшей степени, чем при частых рецидивах. Следовательно, необходимо выявлять изменения в иммунной системе до развития заболевания с выраженной клинической картиной.

Глава 5. Анализ результатов лечение детей с папилломатозом гортани (ретроспективная группа)

Современные медики всего мира находятся в поиске эффективных методов лечения папилломатоза гортани у детей. До сих пор нет совершенной медикаментозной и хирургической процедуры, способной избавить детей от коварного недуга раз и навсегда. С развитием метода микрохирургической видеотехнологии оперативные вмешательства стали более щадящими и эффективными, однако и они не предотвращают рецидивов [18, 48, 85, 90, 99, 104, 126, 129, 136]. С развитием лазерной хирургии и фотодинамической терапии лечение папилломатоза гортани стало более эффективным, а рецидивы - редкими и не столь интенсивными [17, 20, 43, 71, 72, 82, 91, 94, 107, 128, 131, 135].

Проанализированы истории болезни 140 детей с ПГ (архивные данные). Полученные в ходе анализа результаты фиксировались в отдельной карте больного. Все пациенты были разделены на соответствующие группы в зависимости от возраста и характера полученной терапии. Следует отметить, между наблюдаемыми группами пациентов не было статистически значимых различий по показателям интенсивности и характера патологического процесса, такая же картина наблюдалась и по частоте встречаемости в группах сопутствующих патологий.

В первой группе было 20 детей в возрасте от 1 года до 3-х лет, мальчиков - 12, девочек-8. В этой группе проводилось только хирургическое лечение (эндоларингеальное удаление папиллом) под общим обезболиванием.

Во вторую группу вошли 20 детей с ПГ в возрасте от 1 года до 3 лет, из них мальчиков - 12, девочек - 8, которым после эндоларингеального удаления папиллом назначали виферон (суппозитории ректальные).

Третью группу составили дети в возрасте от 4 до 6 лет (29 чел, из них мальчиков - 17, девочек - 12). После эндоларингеального удаления папиллом проводились ингаляции с проспидином в сочетании с приемом антибиотиков.

В четвертой группе было 29 детей с ПГ в возрасте от 4 до 6 лет, мальчиков -

16, девочек - 13. Дети этой группы после хирургического вмешательства с противорецидивной целью получали реаферон ЕС.

В пятую группу вошли 16 детей в возрасте от 7 до 9 лет (мальчиков - 9, девочек - 7). Эндоларингеальная микрохирургия сочеталась с применением циклоферона и электрофореза с гидрокортизоном.

Шестая группа (7 - 9 лет) состояла из 15 детей, среди них мальчиков - 9, девочек - 6. В этой группе комбинированное лечение включало удаление папиллом в сочетании с противорецидивной терапией циклофероном и амиксином.

Седьмая группа была укомплектована из детей 10 - 12 и 13 - 15 лет из-за их малого количества - 11 чел. (мальчиков - 8 человек, девочек - 3). Лечение включало эндоларингеальное удаление папиллом в сочетании с противорецидивной терапией тактивином и ацикловиром.

Распределение детей с ПГ по группам в зависимости от способа лечения представлено в таблице 5.1.

Таблица 5.1. - Распределение детей по группам в зависимости от способа лечения

Группы	Проводимое лечение	Возраст	Пол		Всего
			м	д	
1 гр.	Хирургическое лечение (монотерапия)	1 - 3 года	12	8	20
2 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + виферон (суппозитории ректальные)	1 - 3 года	12	8	20
3 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + проспидин (ингаляции)	4 - 6 лет	17	12	29
4 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + реаферон ЕС	4 - 6 лет	16	13	29
5 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + циклоферон + электрофорез с гидрокортизоном	7 - 9 лет	9	7	16
6 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + циклоферон+ амиксин®	7 - 9 лет	9	6	15
7 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + тактивин + ацикловир	10 - 15лет	8	3	11

Контроль проводился через неделю, месяц, 3, 6, 9, 12 месяцев и далее каждые полгода. Критерием рецидива считали продолженный или новый рост папилломатозных масс в гортани. Оценка результатов лечения, проводилась на основании данных динамического наблюдения, которое включала жалобы пациентов, объективный осмотр ЛОР-органов, ларингоскопию, фиброларингоскопию, исследование функции внешнего дыхания, лабораторного исследования.

Клиническую эффективность оценивали как хорошую, удовлетворительную и неудовлетворительную по динамике симптомов заболевания, частоте рецидивов, длительности межрецидивного периода, продолжительности курса медикаментозной терапии, необходимости их повторения.

«Хорошая» эффективность - означала улучшение по двум и более субъективным ощущениям (уменьшение и/или исчезновение осиплости голоса, одышки, кашля), длительность ремиссии от 12 мес. и выше.

«Удовлетворительная» эффективность означала улучшение по одному и более субъективным ощущениям (уменьшение и/или исчезновение осиплости голоса, и /или одышки, и/или кашля), длительность ремиссии от 6 до 12 мес., необходимость повторения курса медикаментозной терапии или хирургического вмешательства.

«Неудовлетворительная» эффективность означала отсутствие улучшения по субъективным ощущениям (уменьшение и/или исчезновение осиплости голоса, одышки, кашля), длительность ремиссии от 3 до 9 мес. повторные хирургические вмешательства, необходимость медикаментозной терапии.

5.1. Эндоларингеальная хирургия при лечении папилломатоза гортани у детей (монотерапия) (1 группа)

Основным методом лечения дыхательного стеноза, обусловленного развитием папиллом в гортани, является эндоларингеальное хирургическое вмешательство с использованием микроинструментов. Данная операция

выполнялась под общей анестезией с использованием миорелаксантов с исключением движений в голосовых складках, что обеспечивает хирургу наиболее благоприятные условия для выполнения хирургического вмешательства. Выбор того или иного способа эндоларингеального хирургического вмешательства во многом зависит от анатомо-физиологических особенностей строения головы и шеи у детей. Медикаментозная этиотропная терапия в этой группе детей не проводилась.

Эндоларингеальное хирургическое вмешательство (**1 группа**) произведено 20 детям в возрасте от 1 года до 3 лет. Мальчиков было 12, девочек - 8 (архивные данные). Хирургическое вмешательство проводилось в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗиСЗН Республики Таджикистан.

Основными симптомами заболевания детей с ПГ были изменение голоса, одышка и кашель. Изменение голоса различной степени выраженности (охриплость голоса) отмечена у 20 детей (мальчиков - 12, девочек - 8). У 17 детей (мальчиков - 10, девочек - 7) голос был тихий и слабый, у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1) наблюдалась афония. Одышка при физической нагрузке (ходьба, игра) наблюдалась у 17 человек, из них мальчиков - 10, девочек - 7, одышка в покое - у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1). Кашель встречался у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), ощущение инородного тела отмечено у 4 детей (мальчиков - 3, девочек - 1), поперхивание при еде - у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1) (рисунок 5.1).



Рисунок 5.1. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

В 6 случаях (мальчиков - 4, девочек - 2) заболевание развилось на 1 году жизни, в 7 (мальчиков - 4, девочек - 3) - на втором и еще в 7 случаях (мальчиков - 4, девочек - 3) - на 3 году жизни.

Первичный папилломатоз гортани выявлен у 8 детей (мальчиков и девочек по 4 чел.), рецидивирующий - у 12 (мальчиков - 8, девочек - 4). Ограниченная форма первичного ПГ обнаружена у 4 детей (мальчиков - 2, девочек - 2), распространенная форма также у 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.), обтурирующая форма при первичном ПГ не встречалась. При рецидивирующем ПГ ограниченная форма отмечена у 3 детей (у двоих мальчиков и у одной девочки), распространенная форма патологии отмечена у 6 детей (у 4 мальчиков и у двух девочек), обтурирующая форма патологии отмечена у 3 детей (у двух мальчиков и у одной девочки) (рисунок 5.2).

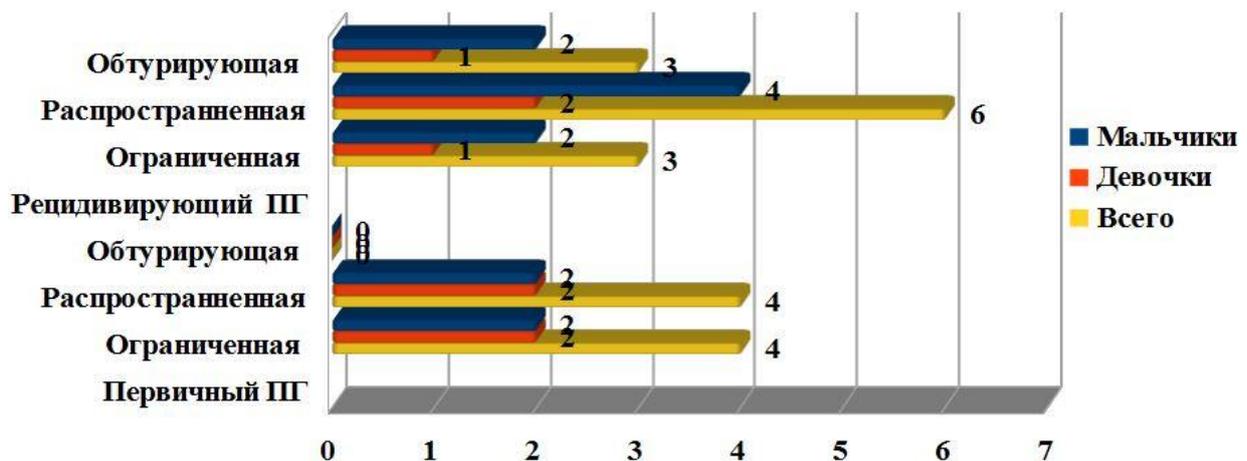


Рисунок 5.2. - Распределение детей папилломатозом гортани по форме заболевания

Редко рецидивирующий ПГ встречался у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), часто рецидивирующий - у 7 (мальчиков - 4, девочек - 3) и очень часто рецидивирующий - у 6 (мальчиков - 4, девочек - 2).

У 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1) отмечался рост папиллом на одной голосовой складке (правая и левая), у 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.) папилломы располагались в области передней комиссуры. У 2 детей (мальчиков и девочек по 1 ребенку) папилломы располагались в вестибулярном и

надгортанника, черпаловидные хрящи, черпало-надгортанные складки													
Подскладковое пространство и трахея												1	

Средняя продолжительность заболевания у детей этой группы составила $1,7 \pm 0,02$ года. 8 детей (мальчиков - 4, девочек - 4) не получали прежде терапию и обратились к специалисту впервые. В 12 случаях дети получали прежде курс комплексного лечения. На амбулаторном этапе они получали антибактериальную, десенсибилизирующую и витаминотерапию, ингаляции с лекарственными препаратами. В 8 случаях диагноз «папилломатоз гортани» был установлен после обращения в детское оториноларингологическое отделение, остальным детям при амбулаторном лечении ставили диагноз «острый ларингит», «обострение хронического ларингита», «отек гортани», «инородное тело гортани». Ни одному ребенку этой группы ранее не проводилось удаление папиллом.

Осмотры гортани проводились при поступлении в отделение, на 5-7-12-20-сутки, через 1, 3, 6 месяцев, год, два и три после проведенного лечения. Динамическое наблюдение за детьми осуществлялось в течение 5 - 10 лет. Первое время – несколько раз в год, далее - один раз в год. После истечения 3 - летнего периода и непрерывной ремиссии заболевания дети осматривались с частотой 1 раз в 6 мес, затем 1 раз в год. После снятия больных с учета придерживались тактики регулярных профилактических осмотров.

На 2 день во время контрольной ларингоскопии у всех пациентов наблюдалась умеренная гиперемия и отек слизистой оболочки гортани в месте удаления папиллом, на 6 день отмечалась отек слизистой гортани в месте удаления папиллом уменьшался, по сравнению с предыдущими днями, послеоперационное поле очистилось от фибринозного налета у 6 детей (мальчиков - 4, девочек - 2), на 7 день - у 11 детей (мальчиков - 7, девочек - 4), на 12 дней - у 18 (мальчиков - 11, девочек - 7). На 20-й день после операции при контрольной ларингоскопии умеренный отек слизистой гортани отмечен лишь у 2

детей (мальчиков - 1, девочек - 1). Заживление у всех детей произошло путем эпителизации без формирования рубца.

Восстановление голоса на 7 день после операции наблюдалось у 5 детей (мальчиков - 3, девочек - 2), на 12 день - у 10 (мальчиков - 6, девочек - 4), на 20 день - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2). Голос восстановился полностью у 13 детей (мальчиков - 9, девочек - 4) в течении 1 мес. после удаления папиллом, частичное восстановление голосовой функции наблюдалось у 5 детей (мальчиков - 2, девочек - 3). У 2 пациентов (в равном числе случаев мальчиков и девочек - по 1 ребенку) полного восстановления голоса на наступило.

При контрольных осмотрах через 1 и 2 месяца после лечения роста папиллом не отмечено ни у одного пациента. Основными жалобами детей в ходе визитов через 3, 6, 9, 12 месяцев и последующие годы были изменение голоса различной степени выраженности после голосовой нагрузки, одышка при физической нагрузке и/или в покое, изредка кашель.

За период наблюдения однократно оперированы 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), повторное хирургическое удаление папиллом произведено 13 пациентам этой группы (мальчиков - 8, девочек - 5), причем 7 из них оперированы еще дважды - (мальчиков - 4, девочек - 3 чел.), 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1) - трижды и еще 3 (мальчиков - 2, девочек - 1) - четыре раза.

У 2 детей (мальчиков и девочек по 1 чел.), которым еще дважды произведена операция, изначально папилломы локализовались в вестибулярном и подголосовом отделах, при рецидиве через 4 мес. были обнаружены в подголосовом отделе, а через 1 год 1 мес. (у девочки) и 1 год 3 мес. (у мальчика) находились в вестибулярном отделе. У 1 пациента (мальчик) первоначально папилломы располагались на обеих голосовых складках и передней комиссуре, а при рецидиве через 7 мес. и 1 год 5 мес. были обнаружены только в области передней комиссуры. У одной девочки, оперированной через 7 мес. и 1 год 3 мес., при повторных операциях папилломы были видны только в передней трети комиссуры. 3 детям (мальчиков - 2, девочек - 1) с распространенным папилломатозом повторные хирургические вмешательства произведены через 6

мес., 1 год 4 мес. Первоначально у 2 пациентов (мальчиков и девочек по 1 чел.) папилломы визуализировались на обеих голосовых складках и передней комиссуре, при повторном вмешательстве - через 6 мес. были видны только на голосовых складках, а при рецидиве через 1 год 2 мес. обнаружены на правой голосовой складке. У другого пациента (мальчик - 1) изначально папилломы были видны на голосовых складках, передней комиссуре и в вестибулярный отделе, при повторных оперативных вмешательствах через 5 мес. удалены с голосовых складок, а через 1 год 4 мес. - с передней комиссуры.

У трижды оперированных детей в 2 случаях (мальчиков - 1, девочек - 1) папилломы располагались на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе; при рецидиве и оперативном вмешательстве через 8 мес. были видны на голосовых складках и передней комиссуре, при повторных вмешательствах через 1 год 4 мес. и 2 года 2 мес. обнаружены только в области передней комиссуры, у 1 пациента (мальчик), оперированного еще три раза за период наблюдения, папилломы вначале находились на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, при рецидиве через 11 мес. обнаружены на голосовых складках и гортанных желудочках, через 1 год 6 мес. - на гортанных желудочках и складках преддверия, а через 2 года 1 мес. были удалены с голосовых складок.

У четырежды оперированных детей (мальчиков - 2, девочек - 1) первоначально папилломатозные образования встречались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках. При повторном хирургическом вмешательстве через 6 мес. папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, а через 1 год 4 мес. - на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, через 2 года 1 мес. и 2 года 11 мес. - на голосовых складках, передней комиссуре, гортанных желудочках, складках преддверия. У еще 1 мальчика, оперированного четырежды, папилломатозные образования изначально располагались в подскладковом пространстве и трахее. При рецидиве заболевания через 6 мес.

папилломы были обнаружены в области передней комиссуры и подскладковом пространстве, через 1 год 4 мес. - на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, через 2 года 1 мес. на голосовых складках, вестибулярном и подголосовом отделах, через 2 года 11 мес. - на голосовых складках и в области передней комиссуры. Повторные операции проводились при рецидивах, которые возникали, как правило, тем чаще и интенсивнее, чем младше ребенок. После хирургического лечения у всех детей не наблюдалось наличие кашля и одышки (со слов родителей). Результаты восстановления голосовой функции были наиболее лучшими среди детей, оперированных однократно.

Хорошие результаты лечения отмечены у 7 пациентов (мальчиков - 4, девочек - 3), удовлетворительные имелись у 7 (мальчиков - 4, девочек - 3), неудовлетворительные - у 6 (мальчиков - 4, девочек - 2). За период наблюдения детям этой группы проведено 55 операций по удалению папилломатозных образований, в среднем по 2,8 операции на одного пациента. Средний межрецидивный период в этой группе составил $4,8 \pm 0,2$ месяца. Результаты лечения прослежены у 17 детей за период наблюдения.

Рецидив ПГ чаще отмечался у детей с распространенной - 10 чел. (мальчиков - 6, девочек - 4) и обтурирующей формами - 3 (мальчиков - 2, девочек - 1), с частыми простудными и аллергическими заболеваниями, неблагоприятными социально - бытовыми условиями жизни.

Гистологически папиллома представляла собой зернистую мелкодольчатую опухоль, имеющую вид цветной капусты, розовато-красноватого цвета, на тонкой ножке. Папилломы имели мягкую консистенцию. Ни в одном случае в данной группе пациентов не наблюдалась малигнизация патологического процесса.

При цитологическом исследовании обнаружены эпителиальные пласты, в состав которых входили клетки с крупными гиперхромными ядрами, окруженными кольцевидным светлым перинуклеарным пространством.

Характерным цитологическим признаком папилломавирусного поражения является койлоцитарная атипия.

У детей 1 группы при исследовании иммунного статуса до лечения выявлены изменения в ряде иммунологических показателей (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (1 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 1 - 3 года (n=10)				Возраст практически здоровых детей, 1 - 3 года (n=4), p ₃	
	до лечения p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения p ₂ (p ₁ - p ₂)		%	абс, 10 ⁹ /л
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л		
Лейкоциты		9,1±0,42		8,5±0,34	-	8,1±0,53
Лимфоциты	54,1±2,1*	4,0±0,3*	50,6±2,2	3,3±0,3	48,3±2,1	2,7±0,4
CD3+	68,0±2,2*	2,1±0,2*	72,2±2,0	2,8±0,1	74,3±2,3	3,0±0,3
CD4+	39,1±2,1*	1,7±0,3*	43,1±2,3	2,1±0,2	45,3±2,1	2,2±0,2
CD8+	28,9±0,9	1,0±0,1*	29,1±0,8	1,3±0,1	29,7±0,9	1,4±0,2
CD4/CD8	1,4±0,1		1,5±0,1		1,5±0,2	
CD16+	15,8±1,2*	0,34±0,06*	13,1±1,1	0,27±0,03	11,7±1,1	0,24±0,02
CD19+	23,3±1,3	0,73±0,05*	21,1±1,0	0,60±0,02	20,3±1,1	0,56±0,05
IgA, г/л	-	0,62±0,03*		0,65±0,03	-	0,82±0,13
IgM, г/л	-	0,91±0,06*		0,95±0,05	-	1,14±0,06
IgG, г/л	-	7,63±0,3		8,4±0,5	-	8,95±0,5
IgE, кЕ/л	-	36±2,4*		32±2,0	-	30±1,6

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Как видно из представленной таблицы 5.3, имело место снижение CD3+, CD4+, CD8+-лимфоцитов, повышение уровня CD16+- и CD19+-лимфоцитов, по сравнению с контрольной группой. По показателям гуморального иммунитета у детей с ПГ в сравнении с контролем отмечалось более низкое содержание Ig A, M и G в сыворотке крови и повышение уровня IgE. Лечение способствовало улучшению измененных показателей иммунологической реактивности пациентов.

Выявлен дисбаланс системы интерферона. У детей с ПГ отмечено повышение уровня сывороточного ИФН, понижение продукции ИФН-α и ИФН-γ

в сравнении с контролем. На фоне лечения установлено снижение уровня сывороточного ИФН (до проведения терапии - $11,0 \pm 1,5$ Ед/мл, после проведения терапии - $8,9 \pm 1,4$ Ед/мл). После проведенной терапии наблюдалось увеличение резервных возможностей продукции ИФН- α (до проведения терапии - $245,5 \pm 27,9$ Ед/мл, после проведения терапии - $282,4 \pm 29,6$ Ед/мл) и ИФН- γ (до проведения терапии - $38,9 \pm 6,0$ Ед/мл, после проведения терапии - $48,1 \pm 7,7$ Ед/мл) (таблица 5.4).

Таблица 5.4. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (1 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 1 - 3 года (n=10)		Возраст практически здоровых детей, 1 - 3 года (n=6), р ₃
	до лечения, р ₁ , (р ₁ - р ₃)	после лечения, р ₂ , (р ₁ - р ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	$11,0 \pm 1,5$	$8,9 \pm 1,4$	$7,3 \pm 1,4$
Спонтанный ИФН, Ед/мл	$1,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$
альфа-ИФН, (Ед/мл)	$245,5 \pm 27,9^*$	$282,4 \pm 29,6$	$340,5 \pm 32,2$
гамма-ИФН, (Ед/мл)	$38,9 \pm 6,0^*$	$48,1 \pm 7,7$	$61,5 \pm 8,6$

* р<0,05; ** р<0,01; *** р<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Увеличение резервной способности у детей к продукции ИФН- α и ИФН- γ спустя 6 месяцев после проведения терапии было маловыраженным, что было обусловлено наличием изначально незначительных расстройств данной функции. Было установлено наличие связи между способностью лейкоцитов больных ПГ синтезировать ИФН- α и ИФН- γ и частотой рецидивирования. При редких рецидивах ПГ способность лейкоцитов в крови пациентов синтезировать ИФН- α и ИФН- γ нарушена в меньшей степени, чем при частых рецидивах.

Проводилась ПЦР-диагностика удаленных папиллом с целью выявления и типирования вирусов ВПЧ. По результатам исследования ВПЧ 6 типа обнаружен

у 3 детей (мальчиков - 1, девочек - 2), ВПЧ 11 типа - у 4 (мальчиков и девочек по 2 чел), ВПЧ 6 и 11 типа - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2). ВПЧ -негативными оказались 2 мальчика.

5.2. Эндоларингеальное удаление папиллом в сочетании с адьювантной терапией вифероном (2 группа)

Во второй группе также было 20 детей в возрасте от 1 года до 3-х лет, из них: мальчиков - 12, девочек - 8, которым после эндоларингеального удаления папиллом назначали Виферон (суппозитории ректальные).

Охриплость голоса отмечена у всех обратившихся детей. Тихий и слабый голос, одышка при физической нагрузке (ходьба, бег, игра) встречались у 16 детей (мальчиков - 10, девочек - 6), афония - у 4 (мальчиков и девочек в равном числе случаев по 2 чел.), одышка в покое - у 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.), кашель - у 7 (мальчиков - 4, девочек - 3), ощущение инородного тела - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), поперхивание при еде - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2) (рисунок 5.3.).

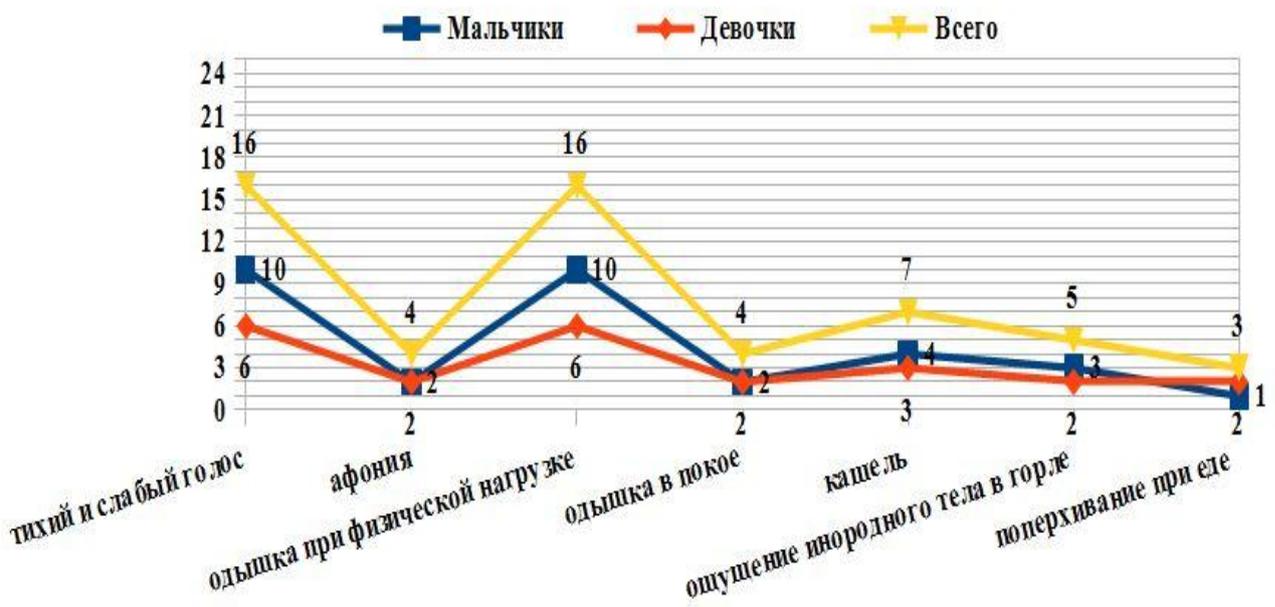


Рисунок 5.3. - Распределение детей папилломатозом гортани по жалобам

До 1 года заболевание развилось у 5 детей (мальчиков - 3, девочек - 2). На 2 году жизни заболели 6 детей (мальчиков - 3, девочек - 3). На 3 году ПГ возник у 9 детей (мальчиков - 6 девочек - 3).

Детей с впервые выявленным ПГ было 8 человек (мальчиков и девочек по 4 чел.), у которых хирургическое вмешательство выполнялось для восстановления дыхательной и голосовой функций, определения характера опухолевого процесса с проведением гистологического исследования удаленного материала. Ограниченная форма обнаружена у 5 детей (мальчиков - 3, девочек - 2), распространенная - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2), обтурирующая форма не встречалась. У остальных 12 больных прежде уже однократно проводилось хирургическое вмешательство в других клинических учреждениях, а их поступление на данный момент обусловлено необходимостью восстановления дыхательной и голосовой функций. При рецидивирующем ПГ ограниченная форма встречалась у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1), распространенная - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), обтурирующая - у 4 детей (мальчиков - 3, девочек - 1) (рисунок 5.4).

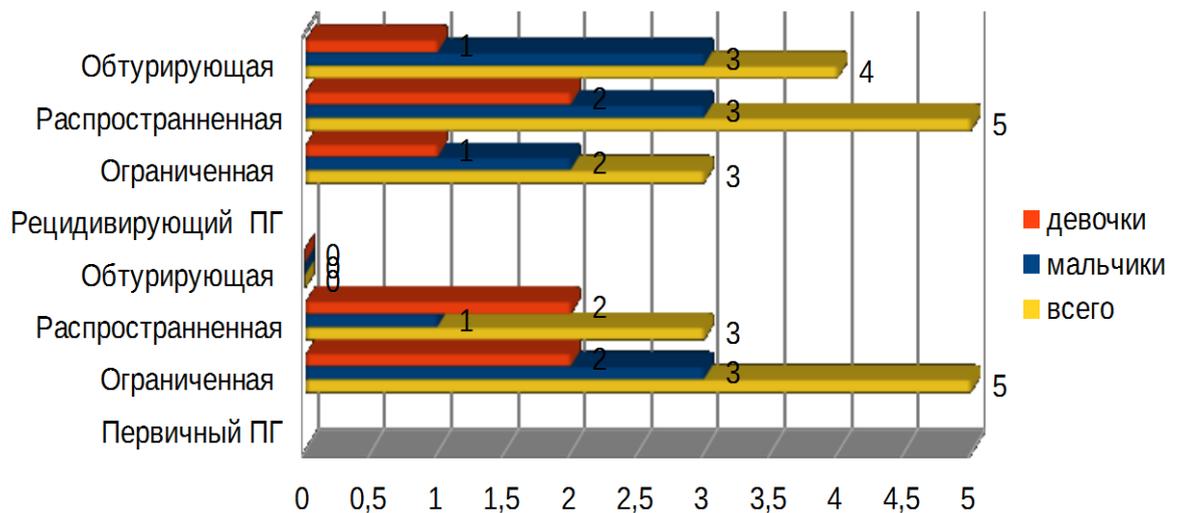


Рисунок 5.4. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

Под общим эндотрахеальным наркозом удалены папилломатозные разрастания. Реактивные воспалительные явления в виде умеренного отека и

гиперемии в зоне вмешательства, были заметны через 1 - 2 суток, нарастали к 2 - 3 суткам после операции с образованием фибринозного налета в месте удаления. Пациентам этой группы на следующий день после удаления папиллом назначался Виферон ректальные суппозитории по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней. Повторные курсы назначались при рецидиве.

Виферон (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный) обладает противовирусным, иммуномодулирующим, антипролиферативным свойствами, подавляет репликацию РНК-и ДНК-содержащих вирусов. Антибактериальная активность Виферона связана с его иммуномодулирующими свойствами, такими как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням. Ректальное применение препарата Виферон способствует более длительной циркуляции интерферона в крови, чем при внутривенном или внутримышечном введении.

К 7 - 10 суткам реактивные воспалительные явления на фоне терапии значительно уменьшались. На 14 сутки после операции на фоне проведенной терапии полностью спадала отечность слизистой в месте удаления папиллом, слизистая становилась розовой. На 5 - 7 сутки улучшение голосовой функции имело место у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), на 10 сутки голосовая функция нормализовалась у 10 детей (мальчиков - 6, девочек - 4), на 14 сутки охриплость голоса встречалась лишь у 6 (мальчиков и девочек по 3 чел.), у 14 детей (мальчиков - 9, девочек - 5) голос практически восстановился. Через 1 мес. после операции стойкое улучшение голосовой функции, по сравнению с предоперационным, наблюдалось у 19 детей (мальчиков - 11, девочек - 8), лишь у 1 пациента (мальчик) отмечалась осиплость голоса. В послеоперационном периоде в течение полугода стойкое улучшение голосовой функции имело место у всех детей. При применении препарата у детей никаких побочных эффектов не наблюдалось. При рецидивах в течение 10 дней детям вновь назначали Виферон.

После завершения курса комбинированного лечения рецидив заболевания выявлен у 12 (мальчиков - 7, девочек - 5) детей. Остальные 8 пациентов (мальчиков - 5, девочек - 3) были прооперированы в других лечебных учреждениях и однократно за период наблюдения в детском отоларингологическом отделении НМЦ МЗиСЗН Республики Таджикистан.

Интервалы между госпитализациями составляли 6 - 8 мес. и более. Редко рецидивирующий ПГ встречался у 8 детей (у пяти мальчиков и у трех девочек), часто рецидивирующая форма патологии наблюдалась в 9 случаях (у 5 мальчиков и у 4 девочек), очень часто рецидивирующая форма патологии наблюдалась в 3 случаях (у двух мальчиков и у одной девочки).

Что касается распространенности процесса, у 8 детей (мальчиков - 5, девочек - 3), которым потребовалось хирургическое вмешательство однократно в детском оториноларингологическом отделении, папилломы располагались на правой голосовой складке - у 2 (девочек - 2), на левой - у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1), в области передней комиссуры - у 3 детей (мальчиков - 3).

У 2 пациентов (мальчиков - 2), которым проводились операции дважды за период наблюдения изначально и при развитии рецидивов через 7 мес. и 1 год 4 мес. папилломы определялись на обеих голосовых складках и передней комиссуре. В 3 случаях (мальчиков - 1 и девочек - 2), оперированных дважды, папилломы первоначально располагались на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, при повторном хирургическом вмешательстве через 6 мес. и 1 год 3 мес. обнаруживались не только на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, но и на гортанных желудочках и складках преддверия. У пациентов, оперированных трижды, в 3 случаях (мальчиков - 1, девочек - 2) первоначально папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия. При повторных вмешательствах через 6 мес. их локализация оставалась прежней, а через 1 год 5 мес. и 2 года 3 мес. локализовались на передней комиссуре и вестибулярном отделе. У 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1) изначально папилломы были обнаружены на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках, при повторном вмешательстве через 9 мес. папилломы располагались на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, а через 1 год 8 мес. и 2 года 10 мес. - на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия. У 1 ребенка (мальчик) первоначально папилломы были обнаружены в пределах подскладкового пространства и трахеи, через 10 мес. выявлены на голосовых складках и передней

Анализ результатов лечения показал, что у 8 детей (мальчиков - 5, девочек - 3) наблюдались хорошие результаты, в 9 случаях (у пяти мальчиков и у четырех девочек) были отмечены удовлетворительные результаты, а в 3 случаях (у двух мальчиков и у одной девочки) результаты лечения оказались неудовлетворительными. Осложнений при проведении лечения не отмечено. Детям этой группы проведена 51 операция, в среднем, 2,6 операции на 1 пациента. Межрецидивный период в среднем составил $6,5 \pm 0,1$ мес.

Как видно из вышеизложенного, комбинированная терапия (сочетание эндоларингеальной хирургии с ректальным введением виферона) способствовала увеличению межрецидивных промежутков, при рецидивах папилломы не имели такой распространенности, как у детей первой группы, что свидетельствует об относительной эффективности лечения.

При гистологическом анализе были обнаружены фрагменты плоскоклеточных папиллом с некоторой пролиферацией, также наблюдалось наличие дилатированных и полнокровных капилляров в строме. Строма сосочков представлена рыхлой нежнотоволокнистой соединительной тканью. Иногда обнаруживались лимфоидноплазмочитарные инфильтраты, скопления лаброцитов по ходу сосудов. Если до лечения встречались клетки с высокой митотической активностью, то после лечения уменьшалась митотическая активность клеток эпителия, как и васкуляризация стромы. Снижение активности вируса, возникновение гистиолимфоцитарной реакции в стромальных и эпителиальных клетках папиллом, возможно, является следствием активности иммунной защиты. Гистиолимфоцитарный характер инфильтратов, по всей видимости, определяется как результат активности клеточного звена иммунитета, которая значительно повышается в период проводимой терапии.

При цитологическом анализе материала был обнаружен дискератоз, акантоз, паракератоз в комбинации с гиперплазией базального и парабазального слоев эпителия. Также были выявлены большие эпителиальные клетки с гиперхромными ядрами и выраженной перинуклеарной вакуолизацией.

До лечения отмечено достоверное снижение абсолютного и относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+лимфоцитов, повышение уровня CD16+ и CD19+-лимфоцитов, снижение концентрации Ig A, M и G, повышение уровня IgE по сравнению с группой контроля. После проведенного лечения имела место стабилизация иммунных показателей (таблица 5.6).

Таблица 5.6. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (2 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 1 - 3 года (n=10)				Возраст практически здоровых детей, 1-3 года (n=4), p ₃	
	до лечения p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения p ₂ (p ₁ - p ₂)			
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л
Лейкоциты		9,5±0,52		8,5±0,34	-	8,1±0,53
Лимфоциты	53,4±2,1*	4,3±0,6*	50,1±2,3	3,4±0,4	48,3±2,1	2,7±0,4
CD3+	67,9±2,2*	2,2±0,2*	72,3±2,0	2,9±0,2	74,3±2,3	3,0±0,3
CD4+	39,1±2,1*	1,9±0,1*	44,3±2,2	1,9±0,3	45,3±2,1	2,2±0,2
CD8+	29,3±0,8*	1,0±0,1*	29,5±1,3	1,3±0,1	29,7±0,9	1,4±0,2
CD4/CD8	1,3±0,1		1,5±0,1		1,5±0,2	
CD16+	15,5±1,1*	0,33±0,05*	13,4±1,3	0,28±0,04	11,7±1,1	0,24±0,02
CD19+	23,5±1,3*	0,73±0,04*	20,2±1,2	0,62±0,04	20,3±1,1	0,56±0,05
IgA, г/л	-	0,61±0,03		0,61±0,03	-	0,82±0,13
IgM, г/л	-	0,98±0,05*		0,99±0,04	-	1,14±0,06
IgG, г/л	-	7,70±0,4*		8,1±0,6	-	8,95±0,5
IgE, кЕ/л	-	37±2,5*		31±2,1*	-	30±1,6

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Характер изменений со стороны показателей клеточного звена иммунной системы зависел от периода развития патологии и степени тяжести заболевания, другими словами, чем сложнее течение патологии, тем выраженнее наблюдаемые изменения. В основном, изменения клеточного звена у детей

соответствовали стадии заболевания, что отражалось на удлинении её ремиссии. Данные особенности наблюдались у 66,7% пациентов.

До лечения выявлен дисбаланс системы интерферона, что выражалось в повышении уровня сывороточного ИФН, достоверном понижении продукции ИФН- α и ИФН- γ у детей с ПГ, по сравнению с контрольной группой детей. На фоне проводимой терапии наблюдалось уменьшение содержания сывороточного ИФН (до проведения терапии - $10,7 \pm 1,5$ Ед/мл, после проведения терапии - $9,1 \pm 1,2$ Ед/мл). После проведенной терапии наблюдалось увеличение резервных возможностей продукции ИФН- α (до проведения терапии - $238,5 \pm 26,9$ Ед/мл, после проведения терапии - $284,9 \pm 28,9$ Ед/мл) и ИФН- γ (до проведения терапии - $38,7 \pm 5,9$ Ед/мл, после проведения терапии - $48,8 \pm 7,5$ Ед/мл) (таблица 5.7).

Таблица 5.7. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (2 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 1 - 3 года (n=10)		Возраст практически здоровых детей, 1 - 3 года (n=4), p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	$10,7 \pm 1,5$	$9,1 \pm 1,2$	$7,3 \pm 1,4$
Спонтанный ИФН, Ед/мл	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
альфа-ИФН, (Ед/мл)	$238,5 \pm 26,9^*$	$284,9 \pm 28,9$	$340,5 \pm 32,2$
гамма-ИФН, (Ед/мл)	$38,7 \pm 5,9^*$	$48,8 \pm 7,5$	$61,5 \pm 8,6$

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Увеличение резервной способности у детей к продукции ИФН- α и ИФН- γ спустя 6 месяцев после проведения терапии было менее выраженным, что было обусловлено наличием изначально незначительных расстройств в данных функциях. Было установлено наличие связи между способностью лейкоцитов больных ПГ синтезировать ИФН- α и ИФН- γ и частотой рецидивирования. При

редких рецидивах ПГ способность лейкоцитов крови пациентов синтезировать ИФН- α и ИФН- γ нарушена в меньшей степени, чем при частых рецидивах.

При ПЦР - диагностике биоптатов результаты были отрицательными в 2 случаях (мальчики). У 4 детей (мальчиков и девочек в равном числе случаев по 2 чел.) обнаружен ВПЧ 6 типа, у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2) - ВПЧ 11 типа. ВПЧ 6 и 11 типов выявлены в 3 случаях (мальчиков - 1, девочек - 2).

5.3. Комбинированное лечение папилломатоза гортани у детей, состоящее из эндоларингеального удаления папиллом с использованием проспирина (3 группа)

Третью группу составили дети в возрасте от 4 до 6 лет (29 детей, из них мальчиков - 17, девочек - 12).

Охриплость голоса отмечена у 29 чел, из них мальчиков - 17, девочек - 12. Ухудшение голоса после голосовой нагрузки (тихий и слабый голос) обнаружено у 23 детей (мальчиков - 14, девочек - 9), афония - у 6 (мальчиков и девочек по 3 детей), одышка при физической нагрузке - у 23 (мальчиков - 14, девочек - 9), одышка в покое - у 6 детей (мальчиков - 3, девочек - 3), кашель - у 9 чел. (мальчиков - 5, девочек - 4), ощущение инородного тела в горле - у 7 (мальчиков - 4, девочек - 3), поперхивание при еде - у 5 (мальчиков - 2, девочек - 3) (рисунок 5.5).



Рисунок 5.5. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

Развитие папилломатоза гортани к 4-летнему возрастному периоду наблюдалось у 11 пациентов (у 7 мальчиков и у 4 девочек), больных с ПГ в возрасте 5 лет было 12 детей (7 мальчиков и 5 девочек), а больных с ПГ в возрасте 6 лет было 6 детей (по трое мальчиков и девочек).

Первичный папилломатоз гортани был выявлен в 13 случаях (у 9-и мальчиков и у 4-х девочек), рецидивирующая форма заболевания была обнаружена в 16 случаях (у 8 мальчиков и у 8 девочек). При первичном ПГ ограниченная форма встречалась в 4 случаях (мальчиков - 3, девочек - 1), распространенная - в 6 (мальчиков - 4, девочек - 2), обтурирующая - в 3 (мальчиков - 2, девочек - 1) случаях. У детей с рецидивирующим ПГ ограниченная форма наблюдалась в 4 случаях (мальчиков - 2, девочек - 2), распространенная - в 8 (мальчиков - 4, девочек - 4), обтурирующая - в 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.) (рисунок 5.6).

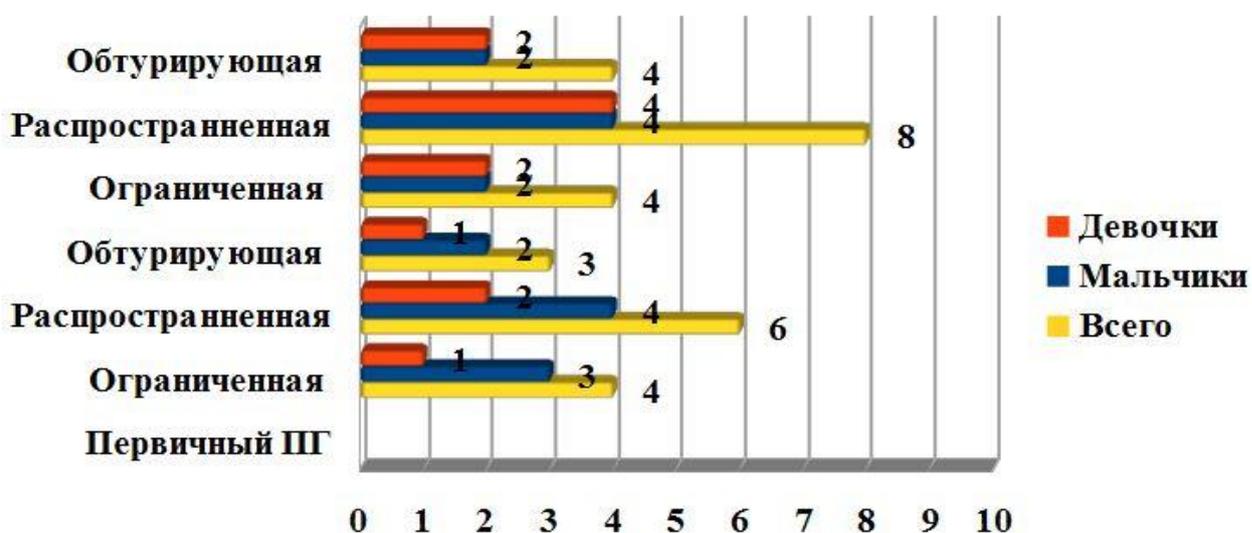


Рисунок 5.6. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

В 8 случаях папилломы носили одиночный характер, в 21 были множественными. При ларинго - и фиброларингоскопии у 10 детей папилломы имели мелкозернистую поверхность розовато-красного цвета на короткой тонкой ножке, у 19 - вид цветной капусты розоватого цвета на длинной ножке. Для комбинированной терапии был применен проспидин.

После удаления образований под эндотрахеальным наркозом на раневую поверхность наносили 30% проспидиновую мазь. Начало курса с подбором индивидуальной дозы препарата проводилось в условиях стационара. Дети продолжали лечение амбулаторно, под контролем врача. Длительность курса зависела от распространенности процесса (формы заболевания), частоты рецидивирования. Начиная со следующего дня после операции дети получали аэрозольные ингаляции проспидина ежедневно (0,1 - 0,2 г препарата) по 10 мин. На курс лечения 15 процедур. Побочных реакций во время терапии согласно архивным данным не было. По показаниям назначалась антибактериальная терапия (супракс в суточной дозе от 5 до 10 мл, в течении 7 - 10 дней). Повторный курс проводили через 3 - 4 месяца (профилактика рецидива заболевания) и при рецидивах, применяли не менее 10 сеансов ингаляций проспидина.

Через сутки после удаления папилломатозных образований отмечался умеренный отек и гиперемия в зоне вмешательства, нарастающие к 2 - 3 суткам после операции с образованием фибринозного налета. На 10 - 12 день после операции у 10 детей (мальчиков - 6, девочек - 4) голос восстановился полностью и стал таким же, каким был до болезни. У 12 пациентов (у семи мальчиков и у пяти девочек) полное восстановление голоса наблюдалось спустя 15 суток после хирургического вмешательства. У 7 (мальчиков - 4, девочек - 3) полное восстановление голосовой функции наступило на 22 день после оперативного вмешательства.

После завершения первого курса комплексной терапии рецидив ПГ наблюдался у 19 пациентов. У 10 детей этой группы (мальчиков - 6, девочек - 4) хирургическое вмешательство проведено однократно.

Среди тех, кто оперирован еще дважды, 3 больных (мальчиков - 3) были оперированы спустя 7 мес. и 1 год 6 мес. от начала наблюдения, 5 пациентов (мальчиков - 3, девочек - 2) - через 8 мес. и 1 год 7 мес., 4 больных (мальчиков - 1, девочек - 3) - через 8 мес. и 1 год 8 мес. от начала исследования.

Из тех, кто оперирован еще трижды, 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), из них 5 детей (мальчиков - 3, девочек - 2) подверглись повторному удалению папиллом через 8 мес., 1 год 8 мес. и 2 года 6 мес., еще 2 пациентов (мальчиков - 1, девочек - 1) - через 9 мес., 1 год 11 мес. и 3 года.

У однократно оперированных детей папилломы располагались на голосовых складках, передней комиссуре, вестибулярном и подголосовом отделах. В 3 случаях (мальчиков - 3) с первичной локализацией папиллом на обеих голосовых складках и передней комиссуре через 7 мес. папилломы были обнаружены на голосовых складках и вестибулярном отделе, а через 1 год 6 мес. - на голосовых складках и в гортанных желудочках.

В 5 случаях (мальчиков - 3, девочек - 2) с локализацией папиллом на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе при рецидиве через 8 мес. во время оперативного вмешательства папилломы обнаружены на голосовых складках и гортанных желудочках, а через 1 год 7 мес. - на гортанной поверхности надгортанника и черпаловидных хрящах. У 4 больных (мальчиков - 1, девочек - 3), которым хирургическое вмешательство произведено еще дважды - через 8 мес. и 1 год 8 мес., изначально папилломы визуализировались на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, а через 8 мес. на гортанных желудочках и складках преддверия, через 1 год 8 мес. - при повторных рецидивах определялись на более 2/3 длины голосовых складок, в области передней комиссуры и на складках преддверия.

У трижды оперированных детей в 5 случаях (мальчиков - 3, девочек - 2) первично папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках, при рецидиве через 8 мес. были видны на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, при повторном хирургическом вмешательстве через 1 год 8 мес. визуализировались на голосовых складках, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, а через 2 года 6 мес. - на голосовых складках с переходом на переднюю комиссуру, гортанных желудочках, складках преддверия. У 2 пациентов (мальчиков и девочек по 1 чел.) изначально папилломы обнаружены в подскладковом пространстве и трахее, при рецидиве через 9 мес. - в подскладковом пространстве и на голосовых складках, через 1 год 11 мес. - в вестибулярном и подголосовом отделах, а через 3 года - в подскладковом пространстве и на голосовых складках. Первичная локализация папиллом у пациентов с ПГ представлена в таблице 5.8.

Таблица 5.8. - Локализация папиллом у детей с папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=13)						Рецидивирующий ПГ (n=16)					
	ограниченный		распространенный		обтурирующий		ограниченный		распространенный		обтурирующий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
На правой голосовой складке	1	1					1					
На левой голосовой складке	1							1				
В области передней комиссуры	1							1				
В вестибулярном и подголосовом отделах			1	1			1					
Обе голосовые складки и передняя комиссура			1						2			
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел			1						2	2		
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия			1	1						2		
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки					1	1					2	1
Подскладковое пространство и трахея					1							1

Редко рецидивирующая форма выявлена у 10 детей (мальчиков - 6, девочек - 4), часто рецидивирующая - у 12 (мальчиков - 7, девочек - 5), очень часто рецидивирующая - у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3).

Анализ данных показал, что хорошие результаты лечения отмечены у 10 пациентов (мальчиков - 6, девочек - 4), удовлетворительные - у 12 (мальчиков - 7, девочек - 5), неудовлетворительные - у 7 (мальчиков - 4, девочек - 3). Ни у одного пациента за период наблюдения и проведения лечения не отмечены осложнения. Межрецидивный период в среднем равнялся $8 \pm 0,3$ мес. В этой группе всего произведено 74 операции по удалению папиллом гортани, что составило 2,6

операций на 1 больного. Результаты лечения катamnестически прослежены у 28 детей этой группы.

На боковой рентгенограмме гортани у детей была выявлена бобовидной формы тень с ровными краями, проецирующаяся на одной голосовой складке.

В мазках были видны клетки плоского эпителия с наличием резко расширенных капилляров в строме. Клетки базального слоя с округлыми ядрами, менее плотные, окрашены интенсивнее, по сравнению с верхними клетками, небольшая атипия ядер, заключающаяся в различной форме и вакуолизации цитоплазмы, что создает пустоту вокруг ядра в виде многочисленных полостей. Некоторые ядра расположены центрально, другие были оттеснены к периферии цитоплазмы, в верхних отделах определялось уплотнение. Хроматин распределен, в основном, по краю цитоплазматической мембраны, в некоторых ядрах имел нежную дисперсность. Иногда встречались койлоциты.

Архивные данные иммунологического исследования показали, что до лечения имело место снижение количества Т-лимфоцитов, после лечения наметилась тенденция к их относительной нормализации. Содержание В - лимфоцитов относительно здоровых детей до и после лечения оставалось повышенным, как и содержание Ig A и G, а уровень IgE снизился (таблица 5.9).

Таблица 5.9. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (3 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 4 - 6 лет (n=20)				Возраст практически здоровых детей, 4 - 6 лет (n=6), p ₃	
	до лечения p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения p ₂ (p ₁ - p ₂)			
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л
Лейкоциты		8,1±0,511*		7,9±0,24	-	7,5±0,50
Лимфоциты	49,1±2,1	3,5±0,3*	51,8±2,8	3,6±0,4	43,8±2,1	2,7±0,3
CD3+	69,2±2,2*	2,0±0,1*	75,2±2,1*	2,3±0,5	76,4±2,6	2,6±0,3
CD4+	36,0±1,1*	1,2±0,1*	40,3±1,7*	1,5±0,5	42,6±1,9	1,6±0,2
CD8+	26,8±1,0*	0,8±0,2*	28,9±0,8	1,0±0,1	29,1±1,0	1,1±0,1
CD4/CD8	1,3±0,1		1,4±0,2		1,5±0,3	

CD16+	18,9±1,5*	0,40±0,02*	17,1±1,7	0,37±0,02	14,9±1,3	0,32±0,03
CD19+	18,0±1,1*	0,61±0,03	16,4±1,2	0,58±0,03	14,3±1,3	0,53±0,04
IgA, г/л	-	1,02±0,13*	-	1,22±0,02	-	1,32±0,11
IgM, г/л	-	1,12±0,05	-	1,13±0,02	-	1,13±0,04
IgG, г/л	-	8,83±0,4*	-	10,4±0,5*	-	10,35±0,6
IgE, кЕ/л	-	43±2,0*	-	32±2,0	-	37±2,1

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

У всех детей с ПГ имело место повышение содержания сывороточного интерферона. Спонтанный интерферон оставался в пределах нормы. Способность лимфоидных клеток к секреции ИФН-α и ИФН-γ у детей ПГ была ниже, чем у здоровых детей. После лечения отмечено повышение уровня ИФН-α и ИФН-γ (таблица 5.10).

Таблица 5.10. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (3 группа)

Показатели	Возраст детей с папилломатозом гортани, 4 - 6 лет (n=20)		Возраст практически здоровых детей, 4 - 6 лет (n=6), p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	8,4±1,3	7,9±1,3	7,2±1,2
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,8±0,2	1,9±0,3	2,0±0,1
альфа-ИФН, (Ед/мл)	255,3±26,7*	289,8±27,5*	340,5±32,2
гамма-ИФН, (Ед/мл)	40,4±6,1*	48,6±6,5*	61,5±8,6

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

У 7 пациентов (мальчиков - 4, девочек - 3) в биоптате обнаружены ВПЧ 6 типа, у 4 (мальчиков - 3, девочек - 1) - ВПЧ 11 типа, у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1) - ВПЧ 6 и 11 типов.

Таким образом, комбинированная терапия способствовала увеличению межрецидивных периодов.

5.4. Способ лечения, включающий эндоларингеальное удаление папиллом в сочетании с реафероном ЕС (4 группа)

Четвертую группу составили 29 детей с ПГ в возрасте от 4 до 6 лет, мальчиков - 16, девочек - 13. После хирургического вмешательства с противорецидивной целью получали реаферон ЕС.

Основными жалобами детей, выявленные в ходе обращения к врачу, были охриплость голоса - у 29 (мальчиков - 16, девочек - 13), из них тихий и слабый голос - у 24 детей (мальчиков - 13, девочек - 11), афония - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2). В 24 случаях (мальчиков - 13, девочек - 11) отмечалась одышка при физической нагрузке, одышка в покое - в 5 (мальчиков - 3 девочек - 2), кашель - в 11 (мальчиков - 7, девочек - 4), ощущение инородного тела в горле - в 9 (мальчиков - 5, девочек - 4), поперхивание при еде - в 7 (мальчиков - 4, девочек - 3) случаях (рисунок 5.7).



Рисунок 5.7. - Распределение детей папилломатозом гортани по жалобам

Манифестация ПГ выглядела следующим образом: в четырехлетнем возрасте ПГ развился у 10 детей (мальчиков - 6, девочек - 4), в пятилетнем - у 11 (мальчиков - 7, девочек - 4), в шестилетнем - у 8 (мальчиков - 3, девочек - 5).

У 12 детей обнаружен первичный ПГ (мальчиков - 7, девочек - 5), рецидивирующая форма - у 17 (мальчиков - 9, девочек - 8). Среди детей с первичным ПГ ограниченная форма отмечена у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2), распространенная - у 6 (мальчиков - 4, девочек - 2), обтурирующая - у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1). При рецидивирующем ПГ ограниченная форма наблюдалась в 4 случаях (мальчиков - 2, девочек - 2), распространенная - в 8 (мальчиков - 5, девочек - 3), обтурирующая - в 5 (мальчиков - 2, девочек - 3) (рисунок 5.8).

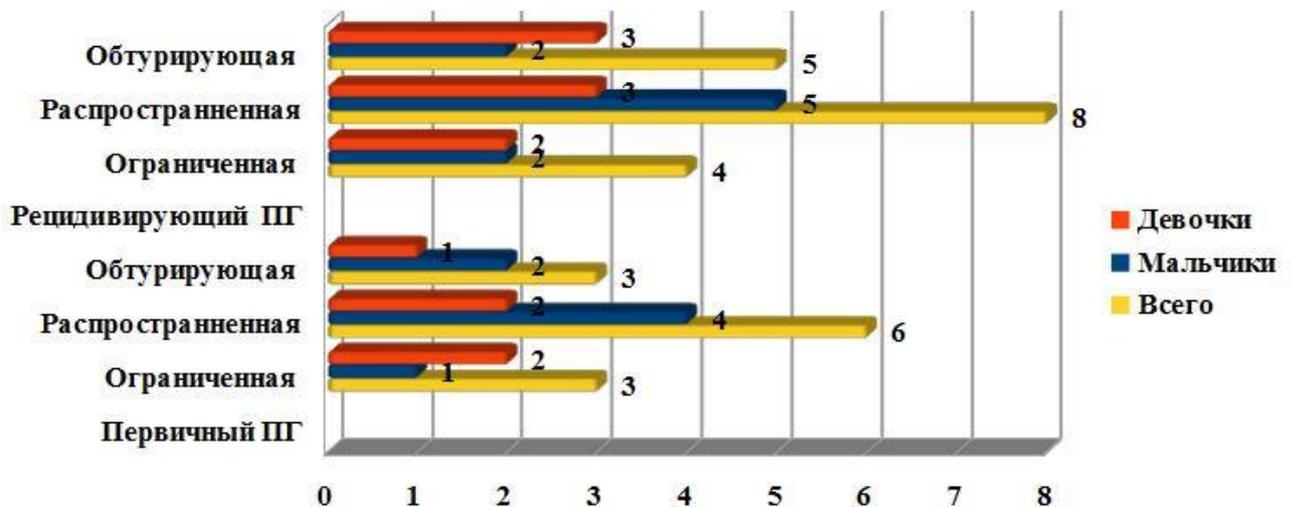


Рисунок 5.8. - Распределение детей папилломатозом гортани по форме заболевания

Среди них редко рецидивирующая форма отмечена у 11 (мальчиков - 7, девочек - 4), часто рецидивирующая - у 12 (мальчиков - 7, девочек - 5), очень часто рецидивирующая - у 6 детей (мальчиков - 2, девочек - 4).

Реаферон ЕС - противоопухолевый, иммуномодулирующий, противовирусный препарат. Противовирусное действие ИФН альфа-2b наблюдается во время репродукции вируса и обусловлено его участием в метаболизме клеток. Иммуномодулирующий эффект данного интерферона обусловлен усилением фагоцитарной активности макрофагов, повышением цитотоксического влияния лимфоцитарных клеток на клетки-мишени, влиянием на количественно-качественный состав продуцируемых цитокинов. изменении функциональной активности иммунокомпетентных клеток, а также он оказывает

влияние на секрецию интрацеллюлярных белков. Наличие у данного препарата противоопухолевого свойства обусловлено его способностью к угнетению процессов пролиферации опухолевых клеток и продукции ряда онкогенов, что приводит к ингибированию роста опухоли. Данный препарат назначался со следующего дня после операции. Реферон ЕС вводился в/м в дозировках по 250 000 МЕ трижды в течение 7 дней на протяжении 30 суток. Также с целью усиления терапевтических свойств реферона ЕС всем пациентам на протяжении первых 10 дней после хирургического вмешательства назначались ингаляции данным препаратом с использованием небулайзера. Непосредственно перед применением содержимое ампулы растворялось в 5,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида, после чего начинали ингаляции. Второй и третий курсы лечения проводились с интервалом в 3 месяца при рецидиве. Побочных явлений не отмечено.

При ларингоскопии на вторые сутки после операции наблюдался умеренный реактивный отек с фибринозным налетом в зоне хирургического вмешательства. Отек спадал к 5-6 дню после операции. Наряду с уменьшением отека имело место уменьшение фибринозного налета, голос становился менее охриплым. У 11 детей (мальчиков - 7, девочек - 4) на 12 день после операции голос практически полностью восстановился. На 15-16 дни восстановление голоса отмечено еще у 12 больных, из них мальчиков - 7, девочек - 5. На 20 день восстановление голоса наблюдалось у 6 детей (мальчиков - 2, девочек - 4).

Повторное хирургическое удаление папиллом потребовалось 18 пациентам (мальчиков и девочек по 9 чел.), однократное - 11 пациентам (мальчиков - 7, девочек - 4). У однократно оперированных детей папилломы располагались на правой и левой голосовой складках (мальчиков - 2, девочек - 2), в области передней комиссуры (мальчиков - 1, девочек - 2), в вестибулярном и подголосовом отделах (мальчиков - 1), на обеих голосовых складках и передней комиссуре (мальчиков - 3).

Из оперированных дважды у 1 девочки папилломы изначально располагались в вестибулярном и подголосовом отделах, а у другой пациентки

имелись на обеих голосовых складках и в передней комиссуре. При рецидиве через 9 мес. папилломы в обоих случаях визуализировались только на голосовых складках, а спустя 1 год 8 мес. располагались в области передней комиссуры. У 6 пациентов (мальчиков - 4, девочек - 2) папилломатозные образования первично наблюдались на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе. При рецидиве через 10 мес. локализовались на голосовых складках и передней комиссуре, а при повторном эндоларингеальном удалении папиллом через 1 год 8 мес. были видны только на голосовых складках.

У дважды оперированных детей (мальчиков - 1, девочек - 1) с локализацией папиллом на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия при рецидиве через 9 мес. обнаружены на гортанных желудочках и складках преддверия, а при последующем рецидиве через 1 год 8 мес. - только на голосовых складках. Еще дважды оперированных детей (мальчиков - 2) с изначальным расположением папиллом на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпалонадгортанных складках черпаловидных хрящах при рецидиве через 10 мес. были видны на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, а при следующем хирургическом вмешательстве через 1 года 8 мес. обнаружены на складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах.

Из 6 детей (мальчиков - 2, девочек - 4), которым трехкратно потребовалось хирургическое вмешательство, в 4 случаях (мальчиков - 1, девочек - 3) папилломы вначале визуализировались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпалонадгортанных складках, черпаловидных хрящах. При рецидиве через 10 мес. локализация не изменилась, а через 2 года 1 мес. были видны на голосовых складках и гортанных желудочках, при повторном вмешательстве через 3 года обнаружены на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия. Еще у 2 пациентов (мальчиков и девочек по 1 чел.), которым оперативное вмешательство произведено три раза, папилломы локализовались в

подскладковом пространстве и трахее, при рецидиве через 12 мес. папилломы обнаружены на голосовых складках и в складках преддверия, через 2 года - на голосовых складках и в передней комиссуре, а через 3 года 1 мес. - только в гортанных желудочках и в складках преддверия (таблица 5.11).

Таблица 5.11. - Локализация папиллом у детей папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=12)						Рецидивирующий ПГ (n=17)					
	ограни- чен- ный		распрост- ране- нный		обтур и- рую- щий		ограни- чен- ный		распрост- ране- нный		обтуру- ющ ий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
На правой голосовой складке		1					1	1				
На левой голосовой складке	1											
В области передней комиссуры		1					1	1				
В вестибулярном и подголосовом отделах				1					1			
Обе голосовые складки и передняя комиссура			2						1	1		
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел			2	1					2	1		
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия									1	1		
Голосовые складки, гортанные желу- дочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпало-видные хрящи, черпалонадгортанные складки					1	1					2	2
Подскладковое пространство и трахея					1							1

В 7 случаях папилломы носили единичный характер, в 22 - множественный. Хорошие результаты лечения наблюдались у 11 пациентов (мальчиков - 7,

девочек - 4), удовлетворительные - у 12 (мальчиков - 7, девочек - 5), неудовлетворительные - у 6 (мальчиков - 2, девочек - 4). Ни у одного пациента не отмечены осложнения. Межрецидивный период равнялся $9,5 \pm 0,2$ мес. Проведена 71 операция, что составляет 2,4 операции на 1 пациента.

Результаты лечения катamnестически удалось проследить у 27 детей, 2 детей являлись на повторные осмотры через 3, 6, 9, 12 мес., 1 год 6 мес., 2 года. Дальнейшее наблюдение было затруднено из-за проживания в дальних регионах Республики. Из архивных данных замечено, что при повторных курсах противорецидивной терапии уменьшалась площадь поражения слизистой гортани, удлинялся межрецидивный период, что свидетельствует об эффективности повторных противорецидивных курсов.

У 7 пациентов (мальчиков - 4, девочек - 3) в биоптате обнаружен ВПЧ 6 типа. У 5 пациентов (мальчиков - 2, девочек - 3) верифицировались ВПЧ 11 типа, у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2) - ВПЧ 6 и 11 типов. ВПЧ не обнаружен у 2 детей (мальчиков - 2).

У детей с ПГ до лечения отмечены низкие показатели CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов и высокие CD16+, CD19+ лимфоцитов в сравнении с контролем. После лечения наблюдались более высокие показатели количественного и качественного уровня CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов и низкие показатели CD16+, CD19+ клеток при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе, что позволяет рассматривать выявленные изменения как проявления активации Т-звена иммунитета. У пациентов с ПГ, в сравнении с контролем отмечалось более низкое содержание IgA и IgG до и более высокое - после лечения, повышенное содержания IgE до и низкое - после лечения (таблица 5.12).

Анализ полученных результатов показал, что у детей, получавших реаферон ЕС, произошла нормализация показателей интерферонового статуса (снижение уровня сывороточного ИФН, повышение резервной способности клеток к синтезу ИФН- α и ИФН- γ), как и при комбинированной терапии с применением виферона и проспирина, что указывает на противовирусную, противовоспалительную, противоопухолевую и иммуномодулирующую эффективность препаратов.

Таблица 5.12. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (4 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 4 - 6 лет (n=15)				Возраст практически здоровых детей, 4 - 6 лет (n=5), p ₃	
	до лечения p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения p ₂ (p ₁ - p ₂)		%	абс, 10 ⁹ /л
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л		
Лейкоциты		8,5±0,53*		7,9±0,24	-	7,5±0,50
Лимфоциты	49,5±2,2	3,3±0,2	50,7±2,2	3,2±0,3	43,8±2,1	2,7±0,3
CD3+	69,9±2,2*	2,1±0,1*	74,6±2,0	2,5±0,3	76,4±2,6	2,6±0,3
CD4+	37,3±1,6*	1,4±0,1*	40,9±1,5	1,5±0,3	42,6±1,9	1,6±0,2
CD8+	26,9±1,0	0,8±0,1	28,2±0,8	1,0±0,2	29,1±1,0	1,1±0,1
CD4/CD8	1,4±0,1		1,5±0,2		1,5±0,3	
CD16+	18,8±1,2	0,41±0,02*	16,9±1,6	0,33±0,02	14,9±1,3	0,32±0,03
CD19+	18,1±1,2*	0,66±0,05	15,8±1,2	0,59±0,03	14,3±1,3	0,53±0,04
IgA, г/л	-	1,03±0,04*	-	1,15±0,03*	-	1,32±0,11
IgM, г/л	-	1,12±0,05	-	1,10±0,03	-	1,13±0,04
IgG, г/л	-	8,82±0,4*	-	10,1±0,7	-	10,35±0,6
IgE, кЕ/л	-	41±2,2*	-	34±1,9*	-	37±2,1

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Максимальный ответ выработки ИФН был достигнут на фоне комбинированной терапии реафероном ЕС.

Динамика показателей интерферонового статуса на фоне лечения представлена в таблице 5.13.

Таблица 5.13. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (4 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 4 - 6 лет (n=15)		Возраст практически здоровых детей, 4 - 6 лет (n=5), p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	11,2±1,5	8,8±1,3	7,3±1,4

Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,9±0,3	1,8±0,1	1,9±0,2
альфа-ИФН, (Ед/мл)	246,9±27,8*	285,6±28,8	340,5±32,2
гамма-ИФН (Ед/мл)	39,6±6,2*	50,4±6,9	61,5±8,6

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверное различие между пациентами и практически здоровыми детьми

Теоретической предпосылкой для обоснования предложенного способа лечения явился выявленный при исследовании Т-клеточный иммунодефицит и дефицит системы ИФН.

Таким образом, проведенное лечение свидетельствует о положительной динамике при применении комбинированной терапии.

5.5 Оценка эффективности лечения эндоларингеального удаления папиллом в сочетании с применением циклоферона и электрофореза с гидрокортизоном (5 группа)

В пятой группе было 16 детей: 9 мальчиков и 7 девочек в возрасте от 7 до 9 лет, которым, как и в других группах, было выполнено эндоларингеальное удаление папиллом гортани, в послеоперационном периоде добавлен курс лекарственной терапии циклофероном в сочетании с электрофорезом гидрокортизона. Причина применения данных препаратов – доступная цена, эффективность, безопасность.

Основной жалобой была охриплость голоса (16 детей, из них мальчиков - 9, девочек - 7). Тихий и слабый голос встречался в 12 случаях (7 мальчиков и 5 девочек), афония - в 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.). Одышка при физической нагрузке наблюдалась у 12 детей (мальчиков - 7, девочек - 5), одышка в покое - у 4 (в равном числе случаев мальчиков и девочек по 2 детей), кашель - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), ощущение инородного тела в горле - у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1), поперхивание при еде - у 2 (мальчиков и девочек по 1 ребенку) (рисунок 5.9).

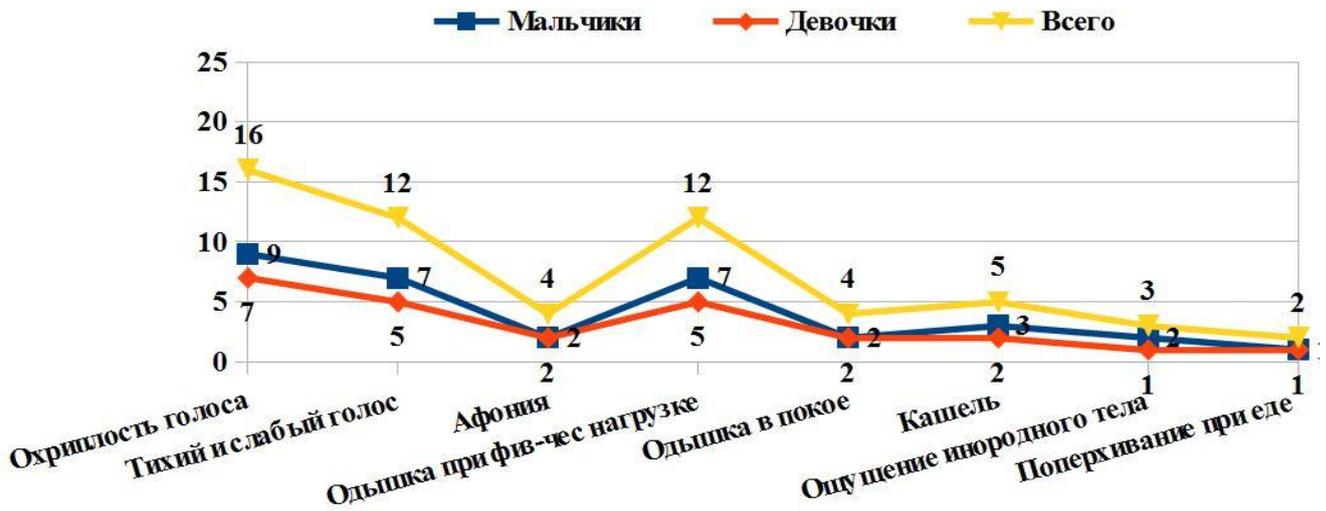


Рисунок 5.9. - Распределение детей папилломатозом гортани по жалобам

В семилетнем возрасте ПГ развился у 4 мальчиков и у 3 девочек, в восьмилетнем - у 2 мальчиков и у 2 девочек, в девятилетнем - у 3 мальчиков и у 2 девочек.

Первичный ПГ был обнаружен у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3). Ограниченная форма ПГ имела место у 1 мальчика и у 1 девочки, распространенная - у 2 мальчиков и у 1 девочки, обтурирующая - у 1 мальчика и у 1 девочки. Рецидивирующий ПГ встречался в 9 случаях (мальчиков - 5, девочек - 4); ограниченная форма - в 3 (мальчиков - 2, девочек - 1), распространенная - в 5 (мальчиков - 3, девочек - 2) и обтурирующая - в 1 случае (девочки - 1).

Распределение детей ПГ по форме заболевания представлено на рисунке 5.10.

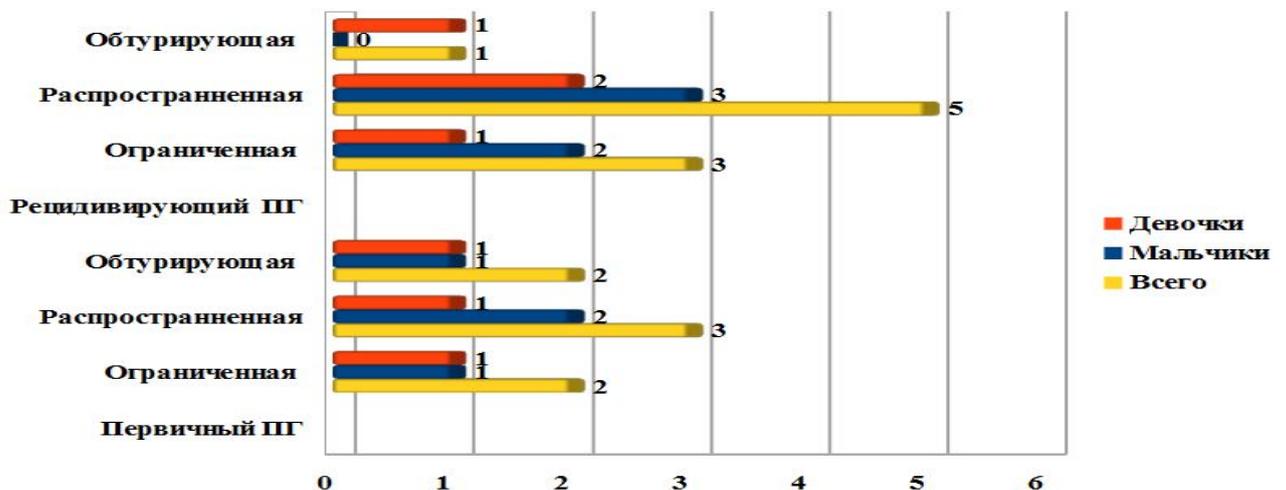


Рисунок 5.10. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

Редко рецидивирующий ПГ встречался у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), часто рецидивирующий ПГ - у 6 (мальчиков - 4, девочек - 2), очень часто рецидивирующий - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2).

В 5 случаях папилломы носили одиночный характер, в 11 множественный. При ларингоскопии у 5 детей папилломы имели мелкозернистую поверхность розовато-красного цвета на короткой тонкой ножке, у 11 вид цветной капусты розоватого цвета.

Эндоларингеальное удаление папиллом осуществлялось по единой методике. Послеоперационный период во всех группах протекал идентично. Начиная со следующего дня после операции, дети получали циклоферон внутрь по схеме и электрофорез с гидрокортизоном.

Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона. Обладает противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1-5 сутки) инфекционного процесса, снижая вирулентность вирусного потомства, приводя к образованию дефектных вирусных частиц. Данный препарат способствует усилению неспецифической защиты организма к воздействию вирусных и бактериальных агентов. Препарат назначали внутрь 1 раз в сутки за 30 мин до еды, по 2 таблетки в дозе по 300 мг на один прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 сутки. Таким образом, на весь курс терапии приходится 14 таблеток. По завершении первого курса терапии спустя 21 день назначался повторный курс. Препарат принимался в той же дозировке на 1, 2, 4, 6, 8 сутки. При рецидивах назначали препарат по аналогичной схеме.

Также у данных пациентов применялись физиотерапевтические процедуры, а именно, электрофорез. Продолжительность одной процедуры составляла 20 минут. На курс 10 сеансов. Повторные курсы назначались при рецидиве заболевания спустя месяц. Побочных реакций во время лечения не отмечено.

После завершения первого курса комбинированного лечения рецидив заболевания имел место у 9 из 16 больных (мальчиков - 5, девочек - 4) с ПГ. У детей, оперированных однократно, папилломы локализовались на участках голосовых складок, в области передней комиссуры, а также на вестибулярных и подголосовых участках. Из тех, кто оперирован еще дважды за период

наблюдения, двое детей (мальчиков и девочек по 1 чел.) с первичной локализацией папиллом в области голосовых складок и передней комиссуры подверглись хирургическому лечению через 10 мес. и 1 год 11 мес. При рецидиве через 10 мес. папилломы были обнаружены в области передней комиссуры, а при рецидиве через 1 год 11 мес. - в вестибулярном отделе. У 4 детей (мальчиков - 3, девочек - 1) с папилломами на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, которым также еще дважды за период наблюдения проводилось хирургическое вмешательство при рецидиве через 10 мес., папилломы локализовались на голосовых складках с переходом на переднюю комиссуру, а через 2 года 11 мес. были обнаружены в гортанных желудочках и складках преддверия. В 3 случаях (мальчиков - 1, девочек - 2), хирургическое вмешательство выполнено еще трижды за период наблюдения. Изначально у этих пациентов папилломы располагались на голосовых складках, складках преддверия, гортанных желудочках, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах и черпалонадгортанных складках, при повторных рецидивах через 11 мес. определялись на голосовых складках гортанных желудочках и складках преддверия, при рецидиве через 2 года локализовались на голосовых складках, передней комиссуре и в вестибулярном отделе, а через 2 года 11 мес. обнаружены на гортанных желудочках, складках преддверия, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках. Локализация папиллом до операции представлена в таблица 5.14.

Таблица 5.14. - Локализация папиллом у детей с папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=7)						Рецидивирующий ПГ (n=9)					
	Ограниченный		распространенный		обтурирующий		ограниченный		распространенный		обтурирующий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
На правой голосовой складке		1					1					

На левой голосовой складке	1							1				
В области передней комиссуры							1					
В вестибулярном и подголосовом отделах			1	1								
Обе голосовые складки и передняя комиссура								1	1			
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел			1					2	1			
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия												
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонад-гортанные складки					1	1						1
Подскладковое пространство и трахея												

Всем детям с рецидивом папилломатоза были продолжены повторные курсы лечения по разработанной схеме. Анализ архивных данных показал, что хорошие результаты наблюдались у 7 пациентов (мальчиков - 4, девочек - 3), удовлетворительные - у 6 (мальчиков - 4, девочек — 2), неудовлетворительный результат в 3 случаях (мальчиков - 1, девочек - 2). Всего проведено 37 операций, в среднем, по 2,3 операции на пациента. Средние сроки межрецидивного периода составили $10 \pm 0,2$ мес.

Согласно архивным данным, после применения лечения на втором и третьем этапах наблюдалось увеличение продолжительности межрецидивного периода. При сравнении средних данных наиболее короткие сроки регенерации отмечены в 4 и 5 группах, по сравнению с 1-й и 2-й группами.

При гистологическом исследовании биоптата у 6 пациентов (у трех мальчиков и у трех девочек) был установлен диагноз ВПЧ 6 типа, в 3 случаях (у одного мальчика и у двух девочек) был установлен ВПЧ 11 типа, а в 4 случаях (у трех мальчиков и у одной девочки) были установлены ВПЧ 6 и ВПЧ 11 типов. У 2 мальчиков ВПЧ в биоптате не обнаружен. Анализ историй болезней показал, что

у детей, инфицированных ВПЧ - 11 и ассоциацией ВПЧ - 6 с ВПЧ - 11, заболевание протекало более тяжелее с частыми рецидивами, короткими межрецидивными периодами.

У детей с ПГ имело место отклонение в Т-системе иммунитета, что выражалось в снижении содержания CD3+, CD4+ и CD8+- лимфоцитов, ИРИ, по сравнению с контрольной группой (таблица 5.15).

Таблица 5.15. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (5 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 7 - 9 лет (n=12)				Возраст практически здоровых детей 7 - 9 лет (n=5), p ₃	
	до лечения p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения p ₂ (p ₁ - p ₂)			
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л
Лейкоциты		8,5±0,53*		7,9±0,24	-	7,5±0,50
Лимфоциты	49,5± 2,2*	3,3±0,2*	50,7±2,6*	3,9±0,3	43,8±2,1	2,7±0,3
CD3+	69,9±2,2	2,1±0,1	72,6±2,0	2,2±0,3	76,4±2,6	2,6±0,3
CD4+	37,3±1,6*	1,4±0,1	39,9±1,5	1,5±0,3	42,6±1,9	1,6±0,2
CD8+	25,8±1,0	0,8±0,1	30,3±0,8*	1,3±0,2	27,9±1,0	1,1±0,1
CD4/CD8	1,4±0,1		1,3±0,2		1,5±0,3	
CD16+	18,8±1,2*	0,38±0,02*	17,0±1,7	0,40±0,01	14,9±1,3	0,32±0,03
CD19+	18,1±1,2*	0,64±0,05	15,8±1,2	0,59±0,03	14,3±1,3	0,53±0,04
IgA, г/л	-	1,03±0,04*	-	1,14±0,06	-	1,32±0,11
IgM, г/л	-	1,15±0,06*	-	1,14±0,03	-	1,02±0,04
IgG, г/л	-	8,80±0,4*	-	10,5±0,4*	-	10,35±0,6
IgE, кЕ/л	-	44±2,2*	-	35±2,0*	-	37±2,1

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Выявлено более высокое содержание CD16+- и CD19+ лимфоцитов до и после лечения, по сравнению с контролем, повышение уровня IgA и IgG после лечения, снижение содержания IgE. Проведенный анализ позволяет

рассматривать данные изменения скорее как проявления активации Т-клеточного звена иммунитета.

Таким образом, при папилломатозе гортани у детей, независимо от характера поражения, наблюдаются сдвиги в иммунном статусе, которые имеют как однонаправленный характер, так и отличительные особенности в каждой группе больных детей. Полученными нами результаты не противоречат данным других авторов [24, 29, 30, 31, 46, 96, 158, 162, 164].

В результате проведенной терапии у пациентов наблюдались изменения и со стороны интерферонового статуса. Было отмечено уменьшение количества сывороточного интерферона, увеличение резервной способности продукции ИФН- α и ИФН- γ . У пациентов с папилломатозом гортани наблюдалось увеличение числа сывороточного ИФН при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе детей. Результаты интерферонового статуса представлены в таблице 5.16.

Таблица 5.16. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (5 группа)

Показатели	Возраст детей с папилломатозом гортани, 7 - 9 лет (n=12)		Возраст практически здоровых детей, 7 - 9 лет (n=5), p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	10,9±1,3	8,3±1,1	7,2±1,3
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,9±0,3	1,8±0,1	1,9±0,2
альфа-ИФН, (Ед/мл)	243,6±27,2*	280,2±28,1	344,9±31,4
гамма-ИФН, (Ед/мл)	42,3±6,1*	55,4±6,3	62,5±8,1

* - p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Согласно полученным при изучении ФВД результатам, у детей данной группы были выявлены проявления обструктивного варианта расстройства легочной вентиляции, что обусловлено осложнением прохождения воздушного потока через дыхательные пути и выражалось уменьшением основных показателей вентиляционной функции легких.

Таким образом, применение циклоферона в сочетании с электрофорезом гидрокортизоном в качестве комбинированной терапии можно рекомендовать для лечения и профилактики РРП.

5.6. Способ хирургического лечения папилломатоза гортани, с применением циклоферона и амиксина® (6 группа)

Шестая группа (7 - 9 лет) состояла из 15 детей, из них мальчиков - 9, девочек - 6. В этой группе комбинированное лечение включало удаление папиллом с применением циклоферона и амиксина.

Основными жалобами были: охриплость голоса (15 детей). Тихий и слабый голос встречался у 7 мальчиков и 4 девочек. Афония наблюдалась у 2 мальчиков и 2 девочек. Одышка беспокоила 15 пациентов, из них при физической нагрузке 11 детей (у семи мальчиков и у четырех девочек), появление одышки в покое наблюдалось у 4 детей (по 2 случая среди мальчиков и девочек). Наличие кашля отмечалось у трех мальчиков и у двух девочек, ощущение инородного тела в горле отмечалось у двоих мальчиков и у одной девочки, появление поперхивания во время приема пищи наблюдалось по одному случаю среди мальчиков и девочек (рисунок 5.11).

Развитие ПГ среди детей семилетнего возраста наблюдалось у троих мальчиков и у троих девочек, в восьмилетнем возрасте - у четырех мальчиков и у двух девочек, в 9 лет - у 2 мальчиков и 1 девочки.

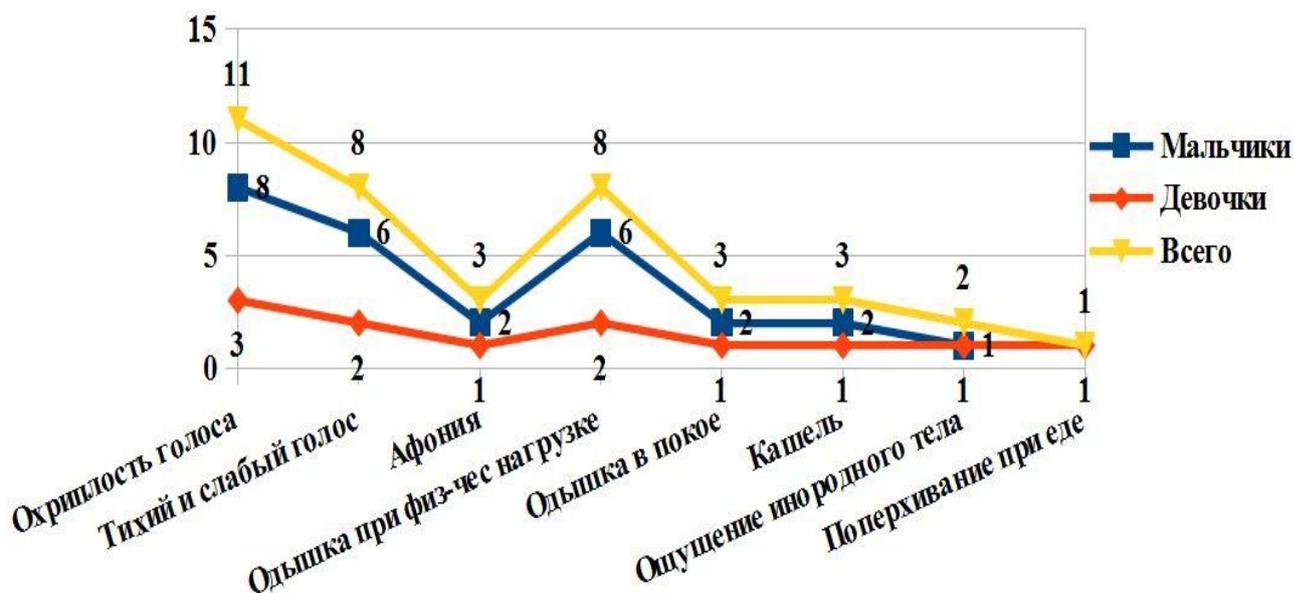


Рисунок 5.11. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

Первичный ПГ диагностирован у 6 детей (мальчиков и девочек по 3 чел.), рецидивирующий - у 9 (мальчиков - 6, девочек - 3). Ограниченная форма первичного ПГ встречалась у 1 мальчика, распространенная - у 1 мальчика и у 1 девочки, обтурирующая - у 1 мальчика и у 2 девочек. У детей с рецидивирующим ПГ ограниченная форма наблюдалась у 2 (мальчиков и девочек по 1 чел.), распространенная - у 4 (мальчиков - 3, девочек - 1), обтурирующая - у 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1) (рисунок 5.12).

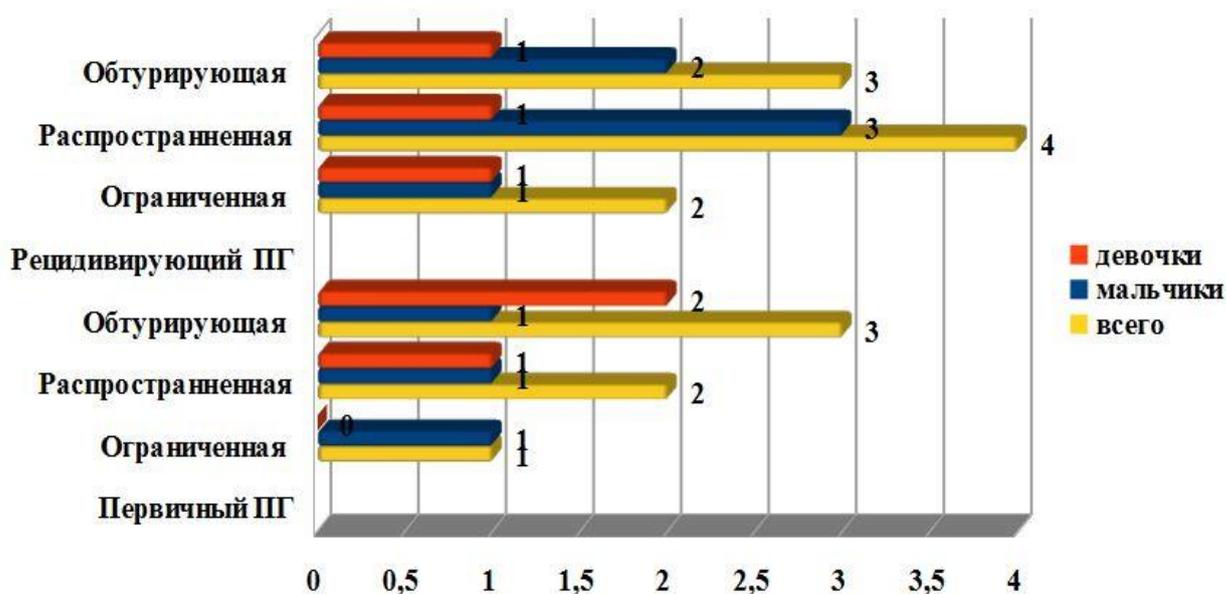


Рисунок 5.12. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

Редко рецидивирующий ПГ встречался у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), часто рецидивирующий - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), очень часто рецидивирующий - у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1).

В 3 случаях папилломы носили одиночный характер, в 12 - множественный. При фиброларингоскопии у 6 детей папилломы имели мелкозернистую поверхность розовато-красного цвета на короткой тонкой ножке, у 9 - вид цветной капусты розоватого цвета на длинной ножке.

Комбинированное лечение включало эндоларингеальное удаление папиллом с приемом циклоферона и амиксина®. Циклоферон и амиксин® являются низкомолекулярными синтетическими индукторами интерферона, которые способствуют активной выработке интерферонов α , β и γ . Циклоферон и амиксин характеризуются своими иммуномодулирующими и противовирусными свойствами, способствуют индукции образования интерферона в лейкоцитарных клетках, повышают активность стволовых клеток, а также в зависимости от применяемой дозы они приводят к усилению процессов антителообразования, снижению выраженности иммуносупрессии, нормализуют количественный состав Т-супрессоров и Т-хелперов.

Начиная со следующего дня после операции, дети получали циклоферон и амиксин®. Циклоферон назначали внутрь по 300 мг 1 раз в сутки за 30 мин до еды, амиксин® назначался также перорально по 60 мг на 1, 2, 4, 6, 8, 10 сутки. По завершении первого курса терапии спустя 14 дней назначался повторный курс. Препараты назначались в той же дозировке на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. При рецидивах препараты принимали на 1, 2, 4, 6, 8, 10 сутки.

После завершения первого курса комбинированного лечения рецидив заболевания выявлен у 8 из 15 больных (мальчиков - 5, девочек - 3) с ПГ. При локализации папиллом на голосовой складке (мальчиков - 1), в области передней комиссуры (мальчиков и девочек по 1 чел.), на голосовых складках и передней комиссуре (мальчиков - 2), голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе (девочек - 2) рецидива заболевания не было за период наблюдения. Дважды оперированы 5 пациентов (мальчиков - 3, девочек - 2), трижды - 3 (мальчиков - 2, девочек - 1).

При папилломатозном поражении голосовых складок, гортанных желудочков и складок преддверия у 2 мальчиков рецидив заболевания наблюдался через 12 мес. и 2 года 3 мес. При хирургическом вмешательстве через 12 мес. папилломатозные образования располагались на голосовых складках и гортанных желудочках, а спустя 2 года 3 мес. обнаружены на гортанных желудочках и складках преддверия. У оперированных еще дважды за период наблюдения (мальчиков - 1, девочек - 2) с первичной локализацией папиллом на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонад-гортанных складках при рецидиве через 1 год 1 мес. папилломы были на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, при рецидиве через 2 года 5 мес. располагались на черпаловидных хрящах и черпалонадгортанных складках. У 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1), оперированных трижды, изначально папилломы определялись в области голосовых складок, гортанных желудочков, складок преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках, при рецидиве через 12 мес. были на голосовых складках и складках преддверия, а при рецидиве через 1 год 11 мес. визуализировались на голосовых складках, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках, при рецидиве через 2 года 9 мес. располагались на голосовых складках, передней комиссуре, складках преддверия. Локализация папиллом до начала наблюдения представлена в таблице 5.17.

Таблица 5.17. - Локализация папиллом у детей с папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=6)						Рецидивирующий ПГ (n=9)					
	Ограниченный		распространенный		обтурирующий		ограниченный		распространенный		обтурирующий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
На правой голосовой складке												
На левой голосовой складке							1					

В области передней комиссуры	1							1				
В вестибулярном и подголосовом отделах												
Обе голосовые складки и передняя комиссура			1					1				
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел			1					1				
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия								2				
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки				1	2					2	1	
Подскладковое пространство и трахея												

Анализ эффективности лечения ПГ установил, что у 7 пациентов (мальчиков - 4, девочек - 3) результаты лечения считались хорошими, у 5 детей (мальчиков-3, девочек-2) удовлетворительными и у 3 пациентов (мальчиков - 2, девочек - 1) - неудовлетворительными.

Частое рецидивирование при распространенной и обтурирующей формах ПГ, по всей вероятности, связано с большой площадью поражения. Всем детям с рецидивом папилломатоза были продолжены повторные курсы комбинированного лечения. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,3$ мес. Проведено 34 хирургических вмешательств, что составляло 2,3 вмешательства у одного больного.

Отмечено снижение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $MOC_{25\%-75\%}$. Снижение данных показателей свидетельствует об обструктивном характере повреждения воздухоносных путей у детей с ПГ.

При гистологическом исследовании биоптата после лечения отмечены признаки снижения патогенного влияния вируса на клетки. Наблюдалось уменьшение митотической активности клеток папиллом, их склеротическое изменение и уменьшение их васкуляризации.

До лечения было снижено содержание CD3+, CD4+, CD8+ - лимфоцитов, увеличен уровень CD16+ и CD19+-клеток, понижена концентрация Ig A и IgG, повышено содержание IgM и IgE. Проведенное лечение способствовало нормализации измененных показателей иммунного статуса. Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения представлены в таблице 5.18.

Таблица 5.18. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (6 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 7 - 9 лет (n=12)				Возраст практически здоровых детей, 7 - 9 лет (n=5), p ₃	
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₃)			
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л
Лейкоциты		8,2±0,51*		7,6±0,25	-	7,5±0,50
Лимфоциты	49,9± 2,1	3,3±0,1*	51,8±2,1	3,4±0,2	43,8±2,1	2,7±0,3
CD3+	69,2±2,1*	2,1±0,1	72,8±2,7	2,5±0,3	76,4±2,6	2,6±0,3
CD4+	37,9±1,5*	1,4±0,1	42,1±1,5	1,5±0,2	42,6±1,9	1,6±0,2
CD8+	26,8±1,0*	0,8±0,1	31,0±0,8	1,3±0,2	27,9±1,0	1,1±0,1
CD4/CD8	1,4±0,1		1,4±0,2		1,5±0,3	
CD16+	18,9±1,1*	0,39±0,02*	16,9±1,8	0,38±0,02	14,9±1,3	0,32±0,03
CD19+	18,5±1,5*	0,62±0,02*	15,8±1,2	0,60±0,03	14,3±1,3	0,53±0,04
IgA, г/л	-	1,03±0,04*	-	1,14±0,03*	-	1,32±0,11
IgM, г/л	-	1,15±0,06*	-	1,12±0,03	-	1,02±0,04
IgG, г/л	-	8,85±0,4*	-	10,7±0,8*	-	10,35±0,6
IgE, кЕ/л	-	44±2,5*	-	35±2,0*	-	37±2,1

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Оценка интерферонового статуса детей показала, увеличение содержания сывороточного ИФН. Способность лимфоидных клеток к секреции ИФН-α

и ИФН- γ была снижена. Наблюдалось понижение уровня сывороточного ИФН на фоне проводимой терапии и, наоборот повышение резервных возможностей синтеза ИФН- α и ИФН- γ (таблица 5.19).

Таблица 5.19 - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (6 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 7 - 9 лет (n=12)		Возраст практически здоровых детей, 7 - 9 лет (n=5), p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ -p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ -p ₃)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	10,9±1,2	8,1±1,2	7,2±1,3
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,8±0,2	1,8±0,1	1,9±0,2
альфа-ИФН, (Ед/мл)	243,9±27,2*	288,5±28,3	344,9±31,4
гамма-ИФН, (Ед/мл)	42,7±6,1*	59,4±6,2	62,5±8,1

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

ВПЧ 6 типа обнаружены у 4 мальчиков и 3 девочек, ВПЧ 11 типа - у 2 мальчиков и 3 девочек, ВПЧ 6 и 11 типов - у 2 мальчиков и 1 девочки. ВПЧ негативным оказался 1 мальчик.

Таким образом, анализ архивного материала показал, что проведенное лечение способствовало нормализации большинства измененных показателей иммунологической реактивности, интерферонового статуса, улучшению и/или полному восстановлению голосовой и дыхательной функции детей с папилломатозом гортани. Предложенная схема лечения может быть использована при лечении детей с папилломатозом гортани.

5.7 Способ хирургического лечения папилломатоза гортани с использованием тактивина и ацикловира (7 группа)

Седьмая группа состояла из детей 10 - 12 и 13 - 15 лет. Из-за малого количества - 11 чел. (мальчиков - 8 человек, девочек - 3) - все дети объединены в одну группу. Лечение включало эндоларингеальное удаление папиллом в сочетании с противорецидивной терапией тактивиним и ацикловиром.

Дети предъявляли жалобы на охриплость голоса (11 детей, среди них 8 мальчиков и 3 девочки). У 6 мальчиков и 2 девочек голос был тихий и слабый, афония имела место соответственно у 2 и 1 ребенка. Одышка при физической нагрузке отмечалась у 6 мальчиков и 2 девочек, в покое - соответственно у 2 и 1 чел. Кашель имелся у 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1). Ощущение инородного тела в горле было у 1 мальчика и 1 девочки, поперхивание при еде у 1 девочки (рисунок 5.13).

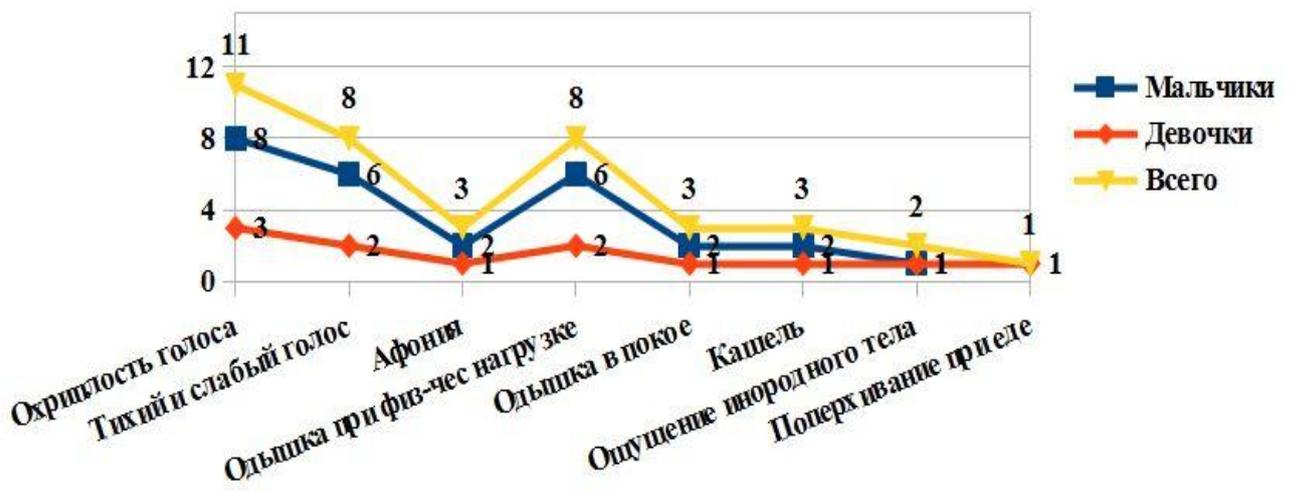


Рисунок 5.13. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

Из 8 детей в возрасте от 10 до 12 лет в 10 лет впервые заболели 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1), в 11 лет - 3 (мальчиков - 2, девочек - 1), в 12 лет - 2 (мальчиков - 2). Из 3-х детей в возрасте 13 - 15 лет впервые ПГ дебютировал в 13 лет - у 2 детей (мальчиков и девочек по 1 чел.), в 14 лет ни у одного больного не был выявлен папилломатоз, в 15 лет встречался у 1 ребенка (мальчиков - 1).

Первичный ПГ обнаружен у 2 детей (мальчиков). Ограниченная форма ПГ не выявлена у детей этой возрастной группы, распространенная определена у 2 мальчиков. Рецидивирующий ПГ встречался в 9 случаях (мальчиков - 6, девочек - 3). Распространенная форма наблюдалась у 3 мальчиков и 1 девочки, обтурирующая соответственно у 3 и 2. Распределение детей ПГ по форме заболевания представлено на рисунке 5.14.

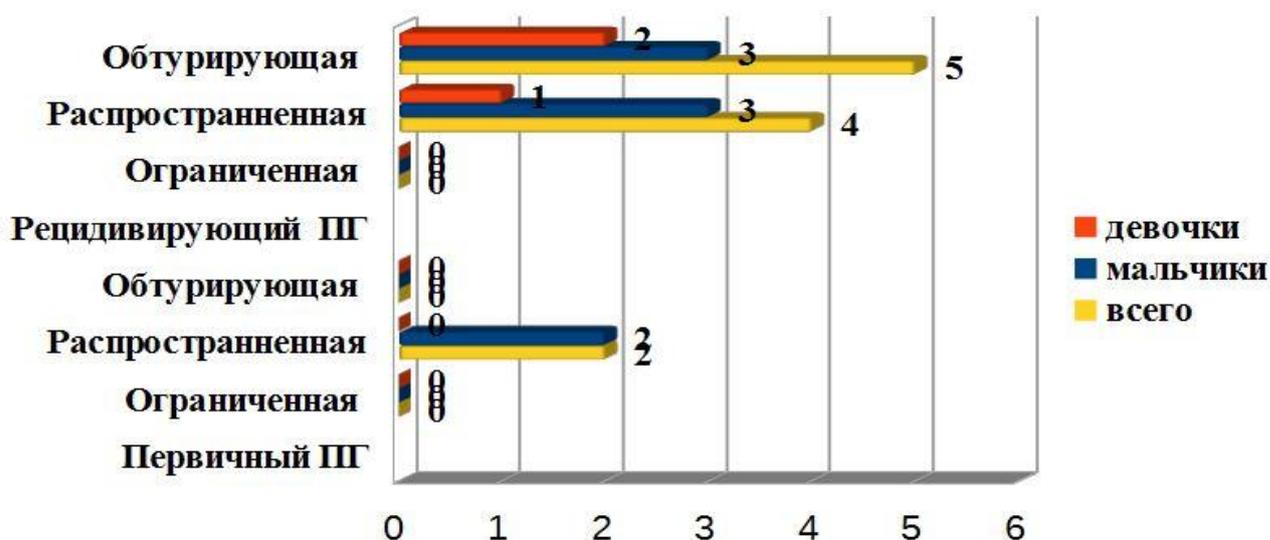


Рисунок 5.14. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

Редко рецидивирующий ПГ встречался у 3 детей (мальчиков - 3), часто рецидивирующий ПГ - у 4 (мальчиков - 3, девочек - 1), очень часто рецидивирующий - у 2 (мальчиков - 2, девочек - 2).

В 11 случаях папилломы носили множественный характер (от 5 до 8 образований). При ларингоскопии они имели вид цветной капусты розоватого цвета на длинной ножке.

При первичном ПГ у 1 мальчика папилломы обнаружены на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, еще у 1 мальчика - на голосовых складках, гортанных желудочках и в складках преддверия. Локализация папиллом при рецидивирующей форме была следующая: голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел - у 2 мальчиков; голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия - у 2 мальчиков и 1 девочки,

голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпало-надгортанные складки - у 2 мальчиков и 2 девочек, подскладковое пространство и трахея - у 1 мальчика. Локализация папиллом в гортани до операции представлена в таблица 5.20.

Таблица 5.20. - Локализация папиллом у детей папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=2)						Рецидивирующий ПГ (n=9)					
	ограниченный		распространенный		обтурирующий		ограниченный		распространенный		обтурирующий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел			1						2			
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия			1						1	1		
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки											2	2
Подскладковое пространство и трахея											1	

В ходе хирургического лечения тщательно удалены папилломатозные образования. Во время хирургического вмешательства наблюдалась незначительная кровоточивость, а также отмечалось уменьшение срока восстановления в послеоперационном периоде. Развитие осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось.

Детям после эндоларингеального удаления папиллом назначался курс лечения препаратом тактивин (тимуса экстракт) - иммуностимулирующее средство, которое стимулирует продукцию лимфокинов, в т. ч. α - и γ -интерферона, оказывает регулирующее влияние на количественное соотношение Т- и В-лимфоцитов, а также их субпопуляций, способствует активации процессов клеточного иммунитета, приводит к повышению фагоцитарной активности, обладает регенерирующими свойствами, повышает активность процессов кроветворения при их ослаблении, способствует улучшению процессов клеточного метаболизма. Данный препарат вводили подкожно 1 раз в день на протяжении 10 суток вместе с ацикловиром. По окончании данного 10-дневного курса переходили на однократное введение тактивина в 10 суток на протяжении 3 месяцев. Инъекции тактивина выполнялись в вечернее время с 18 до 20 ч., что было обусловлено суточным переменным ритмом сывороточной тимической активности, которая становится максимальной к данному времени. В случае рецидива заболевания повторяли курс терапии. Во время применения тактивина не отмечалось развитие каких-либо осложнений и побочных эффектов.

Так как этиология папилломатоза носит вирусный характер, при проведении комплексного лечения использовался ацикловир. Ацикловир проникает непосредственно в инфицированные вирусом клетки. У детей с рецидивирующим респираторным папилломатозом наблюдалось наличие коинфекции вируса папилломы человека, вируса простого герпеса и вируса Эпштейна-Барра. По всей видимости, данные вирусы способствуют репликации вируса папилломы, а под влиянием ацикловира происходит опосредованное уменьшение и замедление данной репликации. Препарат назначался 4 раза в сутки в дозировках по 200 мг в течение 5 суток.

После операции у детей наблюдалось исчезновение кашля и одышки. На 10 день после операции восстановление голоса отмечено у 3 мальчиков. На 14 день голос практически восстановился у 4 детей (мальчиков - 3, девочек - 1). У 4 (мальчиков - 2, девочек - 2) детей полное восстановление голоса наступило на 23 день наблюдения.

За период наблюдения эндоларингеальное удаление папиллом однократно произведено 3 пациентам (мальчиков - 3), у которых папилломы располагались на голосовых складках, передней комиссуре и в вестибулярном отделе.

Дважды оперированы 3 мальчиков и 1 девочка. У 2 мальчиков и 1 девочки изначально папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия. При рецидиве через 8 мес. папилломы были обнаружены на голосовых складках и в гортанных желудочках, а при повторном хирургическом вмешательстве через 1 год 5 мес. локализовались только в области гортанных желудочков и на складках преддверия. У 1 мальчика, также оперированного еще дважды, за период наблюдения папилломы располагались в подскладковом пространстве и трахее. При повторных удалениях образований через 7 мес. папилломы визуализировались на передней трети голосовых складок, а через 1 год 5 мес. - в складках преддверия.

У трижды оперированных детей (мальчиков - 2, девочек - 2) первоначально папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках, при рецидиве через 7 мес. папилломы определялись на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, при рецидиве через 1 года 3 мес. - на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, а при обострении заболевания через 2 года - на обеих голосовых складках и передней комиссуре, т. е. распространенности папиллом не наблюдалось.

Хорошие результаты отмечены у 3 пациентов (мальчиков - 3), удовлетворительные - у 4 (мальчиков - 3, девочек - 1), неудовлетворительные - у 4 (мальчиков - 2, девочек - 2). Ни у одного пациента за период наблюдения и проведения лечения не наблюдалось осложнения.

Результаты анализа архивных данных свидетельствуют о положительной динамике комбинированного лечения и в этой группе. За период наблюдения произведено 31 вмешательство на гортани, в среднем, по 2,7 вмешательства на 1 больного. Средний срок периода ремиссии составлял примерно $8 \pm 0,3$ мес.

При морфологическом исследовании кусочков удаленной ткани папилломы имели вид цветной капусты розоватого цвета, на длинной ножке. Строма состояла из рыхлой волокнистой соединительной ткани. При цитологическом исследовании в мазках в большом количестве обнаруживались ядра неправильной формы с грубым хроматином.

Выявлено снижение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, МОС_{25%} – 75%. Снижение данных показателей свидетельствует о преимущественно обструктивном характере повреждения воздухоносных путей у детей с ПГ. Девять из одиннадцати детей с ПГ продолжали наблюдаться.

Один пациент (мальчик) оказался ВПЧ негативным. В 5 случаях (мальчиков - 4, девочек - 1) верифицирован ВПЧ 6 типа, в 3 (мальчиков - 2, девочек - 1) - ВПЧ 11 типа и в 1 случае (мальчик) - ВПЧ 6 + ВПЧ 11 типов.

ПГ у детей сопровождался Т-зависимым иммунодефицитным состоянием, характеризующимся уменьшением содержания CD3+CD4+, CD8+-лимфоцитов, уровня IgA и IgG, повышением содержания IgM и IgE. После комплексного лечения отмечена положительная динамика, что выражалось в повышении содержания CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов, снижении CD16+ и CD19+-лимфоцитов (таблица 5.21).

Таблица 5.21. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (7 группа)

Показатель	Возраст детей папилломатозом гортани, 10 - 15 лет, (n=11)				Возраст практически здоровых детей, 10 - 15 лет, (n=4), P ₃	
	до лечения P ₁ (P ₁ - P ₃)		после лечения P ₂ (P ₁ - P ₂)		%	абс, 10 ⁹ /л
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л		
Лейкоциты		7,9±0,51		7,6±0,25	-	7,2±0,50
Лимфоциты	39,3±1,5	3,2±0,2	42,1±2,2	3,2±0,1	42,4±2,2	2,4±0,3
CD3+	63,1±2,1*	2,0±0,1*	68,7±2,5*	2,2±0,3	72,4±2,2	2,4±0,2
CD4+	34,9±1,4*	1,0±0,1*	38,8±1,4*	1,5±0,2*	40,1±1,9	1,8±0,4
CD8+	26,3±0,6*	0,9±0,2	28,5±0,8*	1,1±0,2	29,3±1,2	1,2±0,2
CD4/CD8	1,3±0,1		1,4±0,2		1,4±0,3	
CD16+	18,0±1,2*	0,35±0,02*	17,1±1,6	0,31±0,01	13,8±1,5	0,28±0,03

CD19+	21,3±1,2*	0,67±0,02*	15,8±1,2	0,60±0,01	18,0±1,1	0,58±0,03
IgA, г/л	-	1,07±0,03	-	1,11±0,13	-	1,12±0,10
IgM, г/л	-	1,47±0,04*	-	1,50±0,08	-	1,30±0,06
IgG, г/л	-	9,3±0,4	-	11,7±0,7	-	10,3±0,6
IgE, кЕ/л	-	50±2,3*	-	43±1,9*	-	42±2,8

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Тяжесть клинического течения ПГ соответствовала глубине поражений иммунной системы, которая была значительно нарушена у детей этой возрастной группы. Учитывая выраженность изменений иммунитета, особенно Т-системы, у детей, страдающих РРП, был применен иммуностимулирующий препарат тимуса экстракт, который оказывает влияние на Т - и опосредованно - на В - системы иммунитета.

Анализ интерферонового статуса показал, что у всех детей с ПГ было увеличен уровень сывороточного интерферона (таблица 5.22).

Таблица 5.22. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (7 группа)

Показатель	Возраст детей папилломатозом гортани, 10 - 15 лет (n=11)		Возраст практически здоровых детей, 10 - 15 лет, n=4, p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	8,2±1,1	7,8±1,2	7,0±1,3
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,9±0,2	1,9±0,1	2,0±0,1
альфа-ИФН, (Ед/мл)	269,3±26,7	300,5±28,3	357,8±26,8
гамма-ИФН, (Ед/мл)	41,8±6,1	59,4±6,2	67,5±8,4

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Способность же лимфоидных клеток к секреции ИФН-α и ИФН-γ была снижена. Уровень сывороточного ИФН на фоне проводимой терапии стал ниже, наблюдалось повышение резервных возможностей синтеза ИФН-α и ИФН-γ.

Резюмируя в целом архивные данные лечения пациентов с папилломатозом гортани, можно заключить, что его эффективность повышается при назначении комплексной терапии (эндоларингеальное удаление папиллом в сочетании с применением противоопухолевых, противовирусных и иммуномодулирующих препаратов).

Анализ проведен в сравнительном аспекте с учётом субъективных, объективных и данных инструментальных исследований. В ретроспективной группе хорошие результаты получены у 37,9% (53) детей с ПГ, из них девочек - 14,3% (20), мальчиков - 23,6% (33); удовлетворительные - у 39,3% (55), девочек - 15,7% (22), мальчиков - 23,6% (33). В 22,9% (32) случаев, девочек - 10,7% (15), мальчиков - 12,1% (17) лечение оказалось неудовлетворительным (рисунок 5.15).

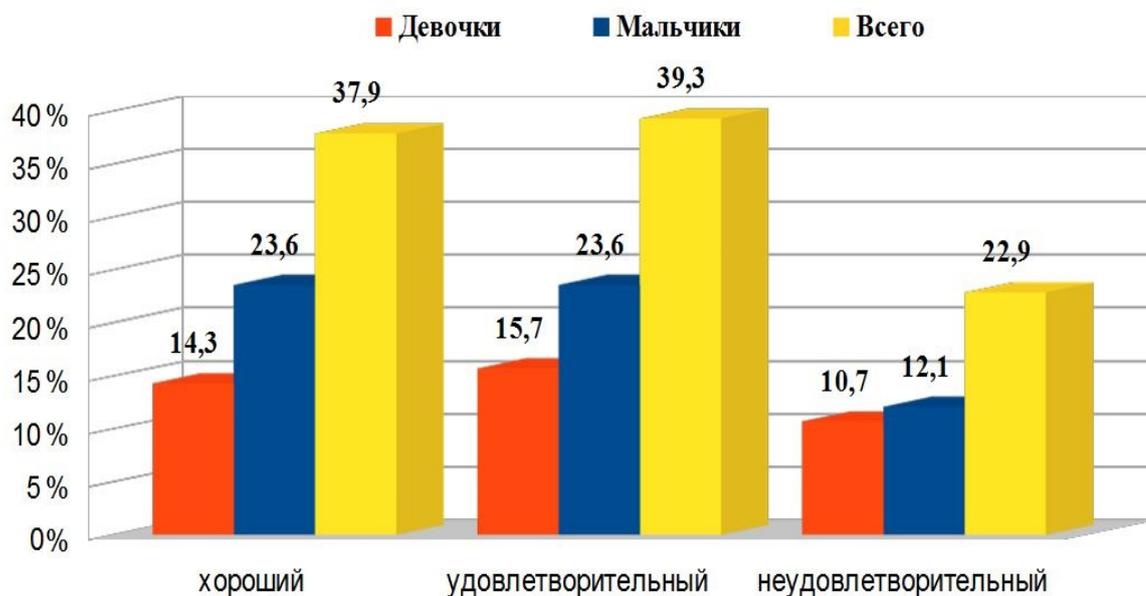


Рисунок 5.15. - Результаты лечения больных с папилломатозом гортани в ретроспективной группе

Эффект от проводимой терапии наблюдался у всех пациентов, но в разные сроки, что выразилось в улучшении дыхательной и голосовой функции, общего самочувствия и психоэмоционального состояния. Комбинированная терапия способствовала урежению частоты рецидивов и уменьшению площади папилломатозных разрастаний. Положительная клиническая динамика в ранние послеоперационные сроки наблюдалась у детей, получавших циклоферон с

амиксином, циклоферон с гидрокортизоном, реаферон. У пациентов, которым проводилась монотерапия (только удаление папиллом), восстановительный период был дольше, а рецидивы наступали в более короткие сроки.

В ретроспективной группе проведено 353 хирургических вмешательства по удалению папиллом. Так, в 1 группе детей проведено 55 эндоларингеальных вмешательств, во 2 группе - 51 вмешательство, в 3 группе - 74 операции, в 4 группе - 71 вмешательство, в 5 группе - 37 эндоларингеальных удалений папиллом, в 6 группе - 34 и в 7 группе - 31 хирургическое вмешательство. Сравнительный анализ проведенных операций показал, что в 1 группе количество операций на 1 больного составило 2,8 случая (эндоларингеальное удаление папиллом), во 2 и 3 группах - по 2,6 хирургических вмешательств на 1 пациента, в 4 группе - 2,4 на 1 пациента, в 5 и 6 группах по 2,3 - на 1 больного и в 7 группе - 2,7 случая на 1 пациента (рисунок 5.16).



Рисунок 5.16. - Количество проведенных операций по группам

Необходимо констатировать, что комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем монотерапия (эндоларингеальное удаление папиллом), что выразилось в удлинении межрецидивных периодов во всех группах.

Сравнительный анализ результатов лечения позволит дать оценку проводимой терапии, выявить различия в эффективности лечебного процесса в зависимости от применяемых препаратов.

Таким образом, проведенный анализ лечебной эффективности препаратов показал, что при папилломатозе гортани лечение должно быть комплексным, успех достигается при сочетании эндоларингеальной хирургии с препаратами интерферона и иммуномодуляторами. Несмотря на существующие методы, проблема лечения папилломатоза гортани у детей является одной из актуальных в области оториноларингологии на сегодняшний день, которая нуждается в дальнейшем исследовании и поиске новых методов консервативного и оперативного лечения.

Глава 6. Анализ результатов лечения детей с папилломатозом гортани (проспективная группа). Определение оптимальной лечебной тактики.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в области лечения больных ПГ, проблема остается актуальной. Частые рецидивы, длительное и малоэффективное лечение доставляют пациентам неудобства, снижая качество их жизни. Заболевание приносит обществу значительный социально-экономический ущерб. До сих пор нет совершенной медикаментозной и хирургической процедуры, способной избавить детей от этого заболевания. В настоящее время основным методом лечения ПГ является эндоларингеальная микрохирургия. Однако его недостатком является возможность кровоточивости папиллом во время операции, мешающей достаточному обзору операционного поля и удлинение времени хирургического вмешательства. Хирургическое лечение папиллом затрудняется, если новообразование больших размеров или оно имеет обширное прорастание в соседние органы, в связи с чем одномоментное удаление папиллом в ряде случаев является невозможным. Благодаря использованию операционного микроскопа, который заметно повышает обзорность, значительно улучшились функциональные результаты хирургического вмешательства. Однако это не позволило полностью предупредить повторное развитие данной патологии, причиной которого является то, что при хирургическом вмешательстве удаляются только видимые очаги патологического процесса, в результате чего оставшиеся в тканях невидимые очаги приводят к рецидиву заболевания. В связи с этим целесообразным является дальнейший поиск миниинвазивных методов лечения.

При планировании эндоларингеального вмешательства огромную роль играет подробное изучение анамнестических данных и оценка результатов дооперационного обследования пациента. В детской практике при эндоскопическом исследовании верхних дыхательных путей требуется тесное сотрудничество хирурга и анестезиолога с возможностью во время операции

перехода с одного вида наркоза на другой, иногда связанной с необходимостью интубации. Во время хирургического вмешательства, проводимого под общей анестезией, чаще всего выполняется эндотрахеальная интубация, а также с целью обеспечения оптимальной легочной вентиляции применяется высокочастотная инжекционная легочная вентиляция.

Нарушения в иммунной и интерфероновой системе обосновали применение при данном заболевании индукторов ИФН, которые обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами.

С целью решения поставленных задач было проведено исследование и изучение результатов терапии 132 пациентов с папилломатозом гортани, возраст которых составлял от 1 до 15 лет (проспективная группа). Детям проведена лабораторно - инструментальная диагностика, осмотр ЛОР-органов, рентгенография органов грудной клетки, СКТ гортани, исследование функции внешнего дыхания, изучен иммунный и интерфероновый статусы и др. Получено письменное согласие родителей и пациентов с 14 лет на участие в исследовании. В зависимости от применяемого лечения все пациенты были распределены на возрастные группы.

В первой группе было 19 детей в возрасте от 1 года до 3-х лет, мальчиков - 11, девочек - 8. Детям проводилось эндоларингеальное удаление папиллом с последующим местным применением гелий-неонового лазера.

Во вторую группу вошли 19 детей с ПГ в возрасте от 1 года до 3 лет, из них мальчиков - 10, девочек - 9, которым после эндоларингеального удаления папиллом назначали генферон® (суппозитории ректальные) в сочетании с местным применением гелий неонового лазера.

Третью группу составили дети в возрасте от 4 до 6 лет (26 чел, из них мальчиков - 16, девочек - 10). После эндоларингеального удаления папиллом детям назначали изопринозин и полиоксидоний.

В четвертой группе было 25 детей с ПГ в возрасте от 4 до 6 лет, мальчиков - 15, девочек - 10. Дети этой группы после хирургического вмешательства с противорецидивной целью получали ацикловир и изопринозин в сочетании с

эндоларингеальным применением гелий-неонового лазера.

В пятую группу вошли 15 детей в возрасте от 7 до 9 лет (мальчиков - 10, девочек - 5). Эндоларингеальная микрохирургия сочеталась с лечением циклофероном и полиоксидонием и гелий-неоновым лазером.

Шестая группа (7-9 лет) состояла из 15 детей, среди них мальчиков - 10, девочек - 5. Комбинированное лечение сочетало удаление папиллом с применением лазерной терапии с полиоксидонием и гроприносином®.

Седьмая группа была укомплектована из детей 10 - 12 и 13 - 15 лет из-за их малого количества - 13 чел. (мальчиков - 7 человек, девочек - 6). Лечение включало эндоларингеальное удаление папиллом с применением гелий-неонового лазера, кагоцела и гроприносина®.

Распределение детей с ПГ по группам в зависимости от проведенного лечения представлено в таблице 6.1.

Таблица 6.1. - Распределение пациентов в зависимости от используемого лечения

Группы	Проводимое лечение	Возраст	Пол		Всего
			м	д	
1 гр.	Хирургическое лечение + гелий-неоновый лазер	1 - 3 года	11	8	19
2 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + генферон® (суппозитории ректальные) + гелий-неоновый лазер	1 - 3 года	10	9	19
3 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + изопринозин + полиоксидоний	4 - 6 лет	16	10	26
4 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + ацикловир + изопринозин + гелий-неоновый лазер	4 - 6 лет	15	10	25
5 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + циклоферон + полиоксидоний + гелий-неоновый лазер	7 - 9 лет	10	5	15
6 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + гелий-неоновый лазер + полиоксидоний + гроприносин®	7 - 9 лет	10	5	15

7 гр.	Эндоларингеальное удаление папиллом + гелий-неоновый лазер + кагоцел + гроприносин®	10 - 15лет	7	6	13
-------	---	------------	---	---	----

Основным критерием включения наблюдаемых пациентов в исследование являлось обнаружение папилломатозных образований на голосовых складках, наличие по анамнестическим данным повторных случаев развития заболеваний, отсутствие противопоказаний к выполнению хирургического вмешательства, а также отсутствие непереносимости к назначаемым лекарственным средствам. В случае невозможности наблюдения больного в период свыше 12 месяцев, такие пациенты исключались из дальнейшего исследования. Перед проведением терапии выполнялось стандартное общепринятое исследование.

Пациенты находились под наблюдением в срок от 5 до 10 лет после операции. В течение этого периода нами оценивалась длительность межрецидивного периода. Контрольные осмотры проводились на следующий день после операции и все последующие дни пребывания в стационаре, через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев и далее через каждые 6 месяцев. Рецидивными считались случаи с продолжающимся либо новым ростом папилломы в гортани.

Оценка результатов лечения проводилась на основании данных динамического наблюдения. Клиническую эффективность оценивали как хорошую, удовлетворительную и неудовлетворительную по динамике симптомов заболевания, наличию рецидивов заболевания, а также продолжительности безрецидивного интервала. Всем больным давались рекомендации досрочного обращения к врачу, если у них появлялись осиплость, изменение голоса, либо другие изменения со стороны гортани. В качестве оценки эффективности лечения использовался показатель длительности «безрецидивного периода».

При наличии рецидивов в сроки от 3 до 9 мес. после лечения результат считался **неудовлетворительным**, если возникала необходимость повторения курса медикаментозной терапии и/или хирургического вмешательства. В случае повторного развития заболевания в период от 6 месяцев до 1 года после проведенной терапии результат считался **удовлетворительным**, если же рецидив

заболевания возникал в срок более 1 года после лечения, то такой результат считался **хорошим**.

6.1 Алгоритм выбора лечебной тактики с использованием гелий- неоновый лазера и эндоларингеального удаления папиллом (1 группа)

Основным методом лечения дыхательного стеноза, обусловленного увеличением папиллом в гортани, является эндоларингеальное хирургическое вмешательство. Определяя тактику хирургического лечения, учитывали результаты предоперационного обследования пациентов, характер поражения гортани, что позволяло выбрать наиболее эффективный и щадящий метод эндоларингеальной операции, а также ожидаемый эффект после выполнения хирургического вмешательства. В связи с этим, проводилось планирование оперативного лечения и разработка алгоритма действий. Одним из наиболее эффективных способов диагностики и терапии больных с ПГ считается прямая опорная ларингоскопия. С её помощью можно произвести частичное или полное иссечение опухолевого очага, а также определить степень распространенности опухолевого процесса. На сегодняшний день данная процедура чаще всего выполняется под общим обезболиванием. С целью полноценной визуализации полости гортани необходимо обеспечение мышечной релаксации. Следует помнить, что в гортани имеются сильный рефлексогенные участки, при раздражении которых могут возникнуть расстройства со стороны дыхательной функции и сердца, включая их полную остановку, что во многом зависит от эффективности и регулирования анестезиологического пособия. Также немаловажным фактором во время проведения хирургического вмешательства считается обеспечение респираторной поддержки безопасным способом, который при этом не будет осложнять действия со стороны хирургов.

На сегодняшний день для проведения прямой опорной ларингоскопии, выполняемой под общим обезболиванием, используются такие методы респираторной поддержки, как: объемная ИВЛ, проводимая посредством

интубационной трубки небольшого диаметра; инъекционная высокочастотная ИВЛ (ВЧ ИВЛ), проводимая через вентиляционный канал операционного ларингоскопа; струйная чрескатетерная ИВЛ, проводимая через естественные дыхательные пути, а также чрескожная транстрахеальная ВЧ ИВЛ. Разными специалистами, как правило, применяются различные способы респираторной поддержки при проведении прямой опорной ларингоскопии. Одной из наших задач являлось усовершенствование методики хирургического удаления папиллом с использованием струйного (инъекционного) метода искусственной вентиляции легких. При использовании инъекционной ВЧ ИВЛ во время проведения прямой опорной ларингоскопии ни в одном случае не наблюдалось попадание крови в нижележащие участки дыхательных путей, способствующее возникновению бронхоспазма. Не наблюдалось и развитие ларингоспазма после извлечения тубуса операционного ларингоскопа. Применение инъекционной ВЧ ИВЛ во время проведения прямой опорной ларингоскопии является целесообразным в случае отсутствия у больного полной обструкции гортани.

Эндоларингеальное хирургическое вмешательство (**1 группа**) произведено 19 детям в возрасте от 1 года до 3 лет. Мальчиков - 11, девочек - 8. Операции проводились в детском отоларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗиСЗН Республики Таджикистан.

Целью хирургического вмешательства являлось иссечение патологического очага в гортани с максимально возможным сохранением основных её анатомо-функциональных структур наряду с соблюдением радикального удаления, восстановление просвета верхних дыхательных путей с улучшением голосовой и дыхательной функций.

Хирургические вмешательства проводили с применением струйного (инъекционного) метода ИВЛ, которая проводилась без интубации трахеи, что позволяет провести хирургическое вмешательство с полной визуализацией операционного поля. Ларингоскопия проводилась с помощью ларингоскопа Reicker - Kleinsasser, с опорной системой, с внешними боковыми каналами для трубок для отведения пара и/или оптоволоконного световода, длина 15 см, с

нагрудной опорой. Опора фиксировалась на груди пациента или на специальной стойке, которая крепится к операционному столу (Chest Support Lubeck mode) (рисунок 6.1). В работе использовался микроскоп фирмы «Carl Zeiss» с фокусным расстоянием 350-400 мм. Применение операционного микроскопа позволяет хирургу использовать оптическое увеличение для более точной оценки границ новообразования и более точного и щадящего удаления опухоли.



Рисунок 6.1. – Метод опорная ларингоскопия и удаление папиллом под контролем микроскопа

Перед началом эндоскопической операции всем пациентов проводили измерение артериального давления, пульса, частоты сердечных сокращений, осуществляли пульсоксиметрию. При выполнении операций исследовали газы капиллярной крови: парциальное давление кислорода и углекислого газа (PO_2 и PCO_2 , соответственно), а также показатели кислотно-основного состояния (КОС) – pH и BE до начала и после окончания операции (рисунок 6.2).



Рисунок 6.2. - Монитор для наблюдения за основными функциями жизнедеятельности пациента

Детям назначали премедикацию внутримышечно за 30 минут до начала операции, включающую диазепам (0,2 мг/кг), быстродействующий общий анестетик кетамин (2,5 мг/кг/ч) и холинолитик атропин 0,01 (мг/кг). Вводный наркоз проводили оксибутиратом натрия 10% (50 - 100 мг/кг) в/в медленно. После угнетения сознания вводили миорелаксанты. Миорелаксация проводилась деполяризующим мышечным релаксантом короткого действия - дитилином (2 - 3мг/кг). На фоне премедикации проводилась локальная анестезия дыхательных путей путем введения 10% р-ра лидокаина, на протяжении 5 минут выполнялась преоксигенация 100% O₂, после чего приступали к введению операционного ларингоскопа с опорной системой. Через имеющийся в операционном ларингоскопе вентиляционный канал врачом-хирургом проводилась прямая ларингоскопия, в ходе которой устанавливался операционный ларингоскоп. При этом анестезиолог параллельно выполнял инъекционную ВЧ ИВЛ через вентиляционный канал данного аппарата (рисунок 6.3)



Рисунок 6.3. - Инъекционный метод струйной высокочастотной ИВЛ

Сбалансированную общую анестезию проводили малыми дозами кетамина 1,5 - 2,0 (мг/кг в/в) каждые 10 - 15 мин в сочетании с промедолом (0,4 - 0,6 мг/кг). После завершения хирургического вмешательства и проведения санации ротоглотки удалялся операционный ларингоскоп. В последующем респираторную поддержку проводили путем объемной вентиляции через установленную лицевую

маску. После операции пациенты находились под наблюдением в реанимационной палате в течение одного часа.

Жалобами больных при обращении были: охриплость голоса, которая отмечена у 19 детей, из них у 14 (мальчиков - 8, девочек - 6) голос был тихий и слабый, у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2) голос отсутствовал. Одышка при физической нагрузке обнаружена у 14 детей (мальчиков - 8, девочек - 6), в покое - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), кашель - у 7 (мальчиков - 4, девочек - 3), ощущение инородного тела в горле - у 6 (мальчиков - 4, девочек - 2), поперхивание при еде - у 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.) (рисунок 6.4.).

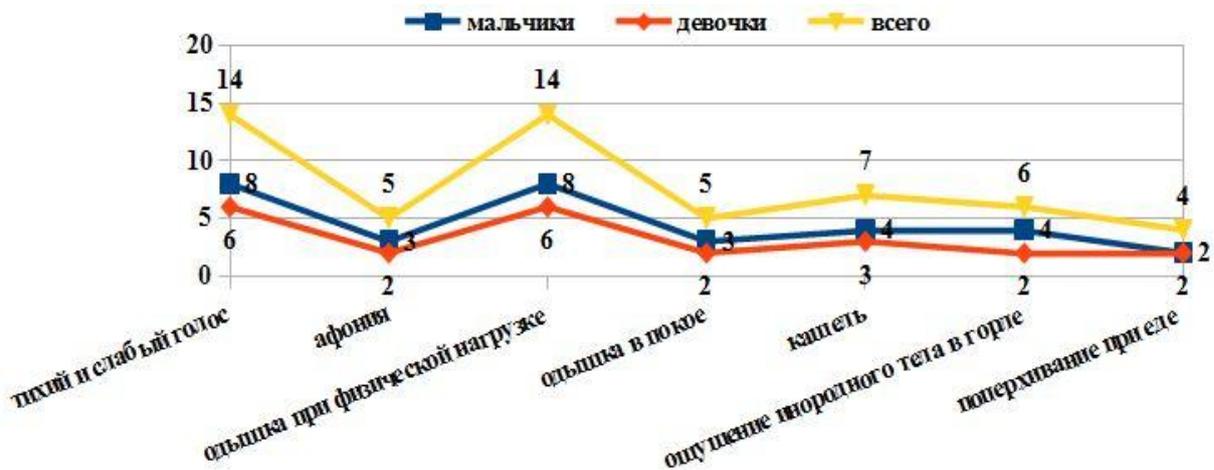


Рисунок 6.4. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

У 2 детей (мальчиков - 2), заболевание возникло на первом году жизни, у 7 (мальчиков - 4, девочек - 3) - на втором году, у 10 (мальчиков и девочек по 5 чел.) - на третьем году.

Папилломатоз гортани впервые выявлен у 13 детей, у 6 детей ранее был обнаружен папилломатоз верхних дыхательных путей, однако оперативное вмешательство не произведено. Дети получали традиционную медикаментозную терапию и лишь при ухудшении состояния, появлении одышки и осиплости голоса обращались за медицинской помощью в детское отоларингологическое отделение НМЦ. Ограниченная форма первичного ПП диагностирована у 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1), распространенная форма - у 6 (мальчиков - 4, девочек - 2), обтурирующая форма - у 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.). При

рецидивирующем ПГ ограниченная форма имела у 1 ребенка (мальчик), распространенная - у 2 (мальчиков и девочек по 1 чел.), обтурирующая - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2) (рисунок 6.5).

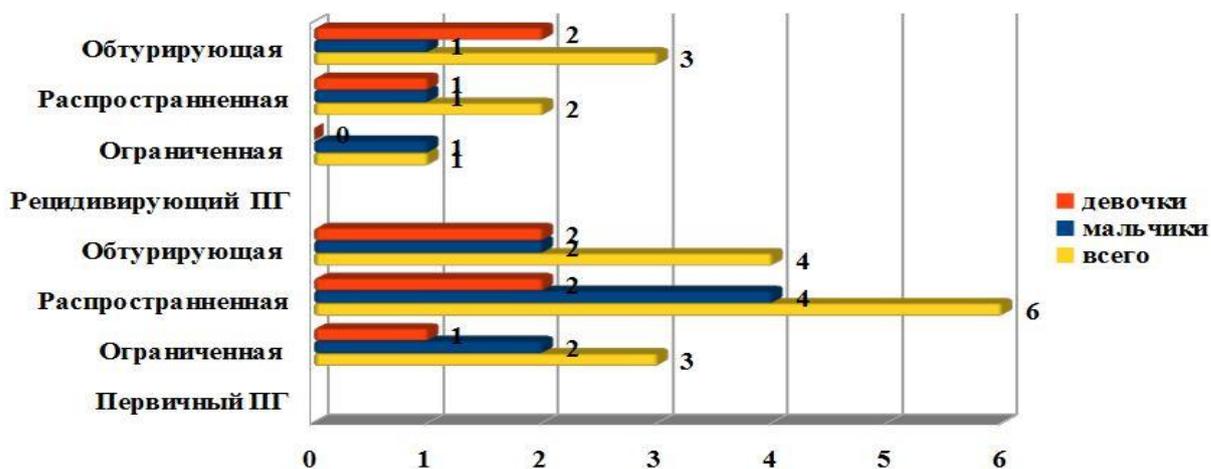


Рисунок 6.5. - Распределение детей папилломатозом гортани по форме заболевания

Лабораторные показатели общеклинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови у подавляющего большинства пациентов были в допустимых референсных значениях, кроме иммунного и интерферонового статуса.

Фиброларингоскопия выполнялась перед операцией с целью верификации диагноза, а также с целью определения дальнейшей тактики и объема проводимой операции, а в послеоперационном периоде данный метод проводился с целью мониторинга изменений со стороны слизистой оболочки гортани.

Безинтубационная струйная ВЧ ИВЛ проведена 16 детям при достаточной проходимости верхних дыхательных путей. При хирургическом лечении обтурирующей формы ПГ (3 детей) встречались трудности, которые заключались в том, что ВЧ ИВЛ начинали после удаления большой массы папиллом при прямой ларингоскопии и восстановлении достаточно широкого просвета гортани. Адекватность вентиляции при необходимости осуществляли с помощью ручного клапана прерывателя, при котором каждый последующий вдох осуществлялся после полного выдоха. Под контролем операционного микроскопа тщательно

удалялись все видимые папилломы. В послеоперационном периоде добавлен курс низкоинтенсивной лазерной терапии гелий-неоновым лазером. Лазеротерапия относится к физиотерапевтическим методам лечения, обеспечивает мягкое тепловое воздействие, в основном используется на длине волны 632,8 нм в красном диапазоне видимого спектра, выходные мощности от 0,5 до 35 мВт. Лазеротерапия после операции применялась с целью повышения иммунной активности, усиления микроциркуляции и улучшения процессов регенерации, данная процедура выполнялась в утреннее время по 1-2 раза в день, начиная со вторых суток после хирургического вмешательства с длительностью по 30 секунд, при этом последовательно воздействовали на биологически активные точки на шее и руках, а также эндоларингеально ежедневно в течение 10 дней (рисунок 6.6).



Рисунок 6.6. - Гелий-неоновый лазер ЛГН 111 и момент лазеротерапии

Применение лазерной терапии после хирургических вмешательств позволило ускорить эпителизацию послеоперационной раны, уменьшить отек. Мы использовали следующий алгоритм лечения: первые 3 - 4 сеанса лазерной терапии осуществляли в стационарных условиях, последующие сеансы - в амбулаторных. С целью профилактики рецидива ПГ курс лазеротерапии проводили с интервалом раз в 3 месяца. Всем пациентам для уменьшения реактивных явлений в слизистой

оболочке гортаноглотки и гортани на 2 день после операции назначали зиртек по 5 - 10 капель в течение 2 недель.

Как правило, на 2 сутки появлялся реактивный отек и кровоизлияние в зоне вмешательства, нарастающие к 3 суткам после операции, с появлением фибриновой пленки на послеоперационной поверхности. К 4 - 5 суткам реактивные воспалительные явления на фоне проводимой лазерной терапии уменьшались, оставалась небольшая пастозность в области голосовых складок, послеоперационное поле очищалось от фибрина. У детей исчезали жалобы на кашель и одышку. Пациентов выписывали из стационара на 5-6-ой день после хирургического вмешательства с дальнейшим амбулаторным контролем. Спустя 10-12 суток после хирургического вмешательства небольшая охриплость голоса имела у 9 детей (мальчиков - 6, девочек - 3). К 20 дню полное восстановление голоса до преморбидного состояния наблюдалось у 16 детей (у девяти мальчиков и у семи девочек). В 3 случаях (у двух мальчиков и у одной девочки) полное восстановление голоса наблюдалось на 22 день наблюдения. Симптомы заболевания исчезали постепенно, по мере восстановления дыхательной и голосовой функций.

При контрольных осмотрах через 1, 3, 4 месяца после лечения роста папиллом не выявлено ни у одного пациента. Отмечено улучшение функционального и физиологического состояния гортани. В ходе визита к врачу жалоб у пациентов не было. При осмотре через 5 месяцев отмечен рост папилломатозных масс.

Основными жалобами в ходе визита через 5, 6, 9, 12 месяцев и последующие годы были изменение голоса различной степени выраженности после голосовой нагрузки, периодический кашель.

За период наблюдения однократно оперированы 8 детей (мальчиков - 5, девочек - 3). При этом было установлено, что у 4 из них папилломатозные образования локализовались на голосовых складках (мальчиков и девочек по 1 чел.) и передней комиссуре (мальчиков - 2). Еще у 4 больных (мальчиков - 2, девочек - 2), оперированных однократно, папилломы были видны на обеих голосовых складках и передней комиссуре.

Повторно прооперировано 11 пациентов, из них 5 (мальчиков - 3, девочек - 2) детей оперированы дважды, 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.) - трижды, 2 (мальчиков - 1, девочек - 1) детей - четырежды. Из 5 пациентов, оперированных дважды, папилломы изначально располагались на обеих голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе (у 3 мальчиков), при рецидиве через 5 мес. определялись на голосовых складках и передней комиссуре, а через 1 год 5 мес. - на передней комиссуре и в вестибулярном отделе. Еще у 2 пациентов, оперированных дважды (девочки - 2), первоначально папилломы были обнаружены на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, при повторном рецидиве через 7 мес. папилломы располагались на левой голосовой складке (в пределах передней трети) и в области передней комиссуры, а при рецидиве через 1 год 7 мес. обнаружены в гортанных желудочках и складках преддверия.

У трижды оперированных пациентов за период наблюдения в 2 случаях (мальчики) первоначально папилломы локализовались на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, при повторной операции через 7 мес. папилломы были видны на голосовых складках и гортанных желудочках, при рецидиве через 1 год 7 мес. обнаружены на голосовых складках и передней комиссуре, при последующем эндоларингеальном удалении через 2 года 10 мес. визуализировались на гортанных желудочках и складках преддверия. Еще у 2 детей (девочек - 2), оперированных трижды, первоначально папилломы были видны на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах и черпало-надгортанных складках, при повторных рецидивах через 7 мес. обнаружены на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия и гортанной поверхности надгортанника, при рецидиве через 1 год 6 мес. располагались на голосовых складках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, а через 2 года 5 мес. визуализировались на голосовых складках и в вестибулярном отделе.

Что касается распространенности процесса, у 2 пациентов (мальчиков - 1, девочек - 1), которым четырехкратно потребовалось вмешательство, папилломы изначально располагались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках (у 1 девочки), в подскладковом пространстве и трахее (у 1 мальчика), при повторной операции через 7 мес. папилломатозные образования локализовались на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, через 1 год 3 мес. после проведения комбинированного лечения - на голосовых складках, передней комиссуре и гортанных желудочках, при рецидиве через 1 год 10 мес. - на складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, через 2 года 11 мес. - только на голосовых складках и передней комиссуре (таблица 6.2).

Таблица 6.2. - Локализация папиллом у детей с папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=13)						Рецидивирующий ПГ (n=6)					
	ограниченный		распространенный		обтурирующий		ограниченный		распространенный		обтурирующий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
На правой голосовой складке		1										
На левой голосовой складке	1											
В области передней комиссуры	1						1					
В вестибулярном и подголосовом отделах												
Обе голосовые складки и передняя комиссура			2	2								
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел			2						1			
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия					2					1		1

Голосовые складки, гортанные складки, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпало-надгортанные складки						2							1
Подскладковое пространство и трахея													1

При рецидиве ПГ после эндоларингеальных вмешательств всем детям назначали лазерную терапию по предложенной схеме. Проведенные исследования показали, что с увеличением курса лазерной терапии удлинялись межрецидивные периоды, папилломы имели ограниченное распространение.

Если до применения комбинированного лечения (эндоларингеальная хирургия + лазерная терапия) у 4 детей папилломы носили единичный характер, а в 15 случаях - множественный, то после комплексной терапии число детей с единичными папилломатозными образованиями увеличилось: в 9 случаях папилломы носили единичный характер, в 10 случаях - множественный характер.

Хорошие результаты лечения наблюдались у 8 детей (мальчиков - 5, девочек - 3), удовлетворительные - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), неудовлетворительные - у 6 детей (мальчиков и девочек в равном числе случаев по 3 чел.), которым неоднократно производилось эндоларингеальное удаление папиллом. Осложнений на фоне лечения или после его окончания не было. Межрецидивный период равнялся $6,5 \pm 0,2$ мес. В данной группе пациентов за период наблюдения произведено 49 хирургических вмешательств, в среднем, 2,6 операции на 1 пациента. Катамнестически результаты лечения удалось проследить у 17 пациентов. Двое больных выпали из наблюдения, ввиду проживания в отдалённых районах.

Редко рецидивирующий ПГ встречался в 8 случаях (мальчиков - 5, девочек - 3), часто рецидивирующий - в 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), очень часто рецидивирующий - в 6 (мальчиков и девочек по 3 чел.).

При гистологическом и цитологическом исследовании у всех пациентов определялись юношеские папилломы с обильной сосудистой сетью и признаками

кератоза. При первичном осмотре удаленной ткани папилломы имели мягкую консистенцию и розовый цвет. Ни в одном случае признаков малигнизации опухоли не выявлено. Последующие гистологические и цитологические результаты существенных отличий не имели.

При исследовании 14 препаратов удаленных папиллом у больных с ПГ ВПЧ 6 типа обнаружен у 4 мальчиков и 2 девочек, 11 типа - у 3 и 2 соответственно и ВПЧ 6 и ВПЧ 11 типа - у 2 мальчиков и 1 девочки.

Изучены показатели иммунологической защиты организма. У детей с ПГ до 3-летнего возраста наблюдалось снижение Т-клеток, что превышает показатели возможного физиологического иммунодефицита (таблица 6.3).

Таблица 6.3. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (1 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 1 - 3 года (n=14)				Возраст практически здоровых детей, 1 - 3 года (n=4), p ₃	
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)		%	абс, 10 ⁹ /л
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л		
Лейкоциты		9,2±0,51		8,3±0,31	-	8,0±0,51
Лимфоциты	54,3±2,4*	4,1±0,6*	50,6±2,2	3,3±0,3	48,0±2,2	2,6±0,3
CD3+	68,1±2,3*	2,7±0,1*	70,5±2,1	2,8±0,1	74,1±2,0	3,1±0,2
CD4+	39,3±2,1*	1,5±0,3*	42,1±2,3	1,9±0,2	45,1±2,0	2,1±0,1
CD8+	29,4±0,9*	1,1±0,1	30,8±0,8	1,1±0,2	31,9±0,6	1,3±0,1
CD4/CD8	1,3±0,1		1,4±0,1		1,4±0,2	
CD16+	15,4±1,3*	0,30±0,03	13,1±1,1	0,27±0,03	11,5±1,2	0,28±0,02
CD19+	23,1±1,1	0,64±0,04	20,1±1,1	0,60±0,02	20,6±1,2	0,57±0,03
IgA, г/л	-	0,58±0,03		0,75±0,11	-	0,79±0,11
IgM, г/л	-	0,92±0,07		0,95±0,05	-	1,12±0,05
IgG, г/л	-	7,61±0,3		8,42±0,5	-	8,88±0,4
IgE, кЕ/л	-	37±1,8		32±2,0	-	32±1,3

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Уменьшение объема CD3+ субпопуляции, в основном, происходило за счет CD4+-лимфоцитов, также было снижено содержание Т-лимфоцитов с супрессорной функцией (CD8+). CD4/CD8 (ИРИ) было ниже показателей здоровых лиц. Наблюдалось повышение содержания CD16+-лимфоцитов. Установлено повышение относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов относительно здоровых обследованных. Уровень сывороточного IgA, M, G был снижен у больных ПГ, по сравнению с контролем, IgE - повышен. После проведенного лечения отмечена некоторая стабилизация измененных иммунологических показателей.

У всех больных ПГ отмечено повышение уровня сывороточного интерферона. Способность же лимфоидных клеток к секреции ИФН- α и ИФН- γ была снижена по сравнению с контролем. На фоне лечения наблюдалось снижение уровня сывороточного ИФН, повышение резервных возможностей синтеза ИФН- α и ИФН- γ (таблица 6.4).

Таблица 6.4. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (1 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 1 - 3 года (n=14)		Возраст практически здоровых детей, 1 - 3 года (n=4), p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	11,1±1,4	8,9±1,4	7,4±1,5
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,9±0,2	1,8±0,3	1,8±0,1
альфа-ИФН, (Ед/мл)	246,7±27,4*	275,4±29,6	341,2±32,1
гамма-ИФН, (Ед/мл)	38,6±6,3*	50,1±7,7	63,5±8,3

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Сравнительный анализ лечения с 1 группой ретроспективной части исследования показал, что в проспективной группе на фоне лечения удлинился межрецидивный период, уменьшилось количество операций.

Таким образом, предложенный нами комбинированный метод лечения

приводит к восстановлению дыхательной и голосовой функций, относительной нормализации гуморального и клеточного иммунитета.

6.2. Оценка эффективности лечения эндоларингеального удаления папиллом в сочетании с применением гелий-неонового лазера и генферона®ЛАЙТ (2 группа)

Во вторую группу вошли 19 детей с ПГ в возрасте от 1 года до 3 лет, из них мальчиков - 10, девочек - 9, которым после эндоларингеального удаления, папиллом назначали генферон®ЛАЙТ (суппозитории ректальные) в сочетании с местным применением гелий - неонового лазера.

Основными жалобами пациентов 2 группы, включённых в исследование были изменение голоса (охриплость), ухудшение его звучности после голосовой нагрузки, одышка, кашель. Изменение голоса (охриплость, тихий и слабый голос) встречалось у 16 из 19 пациентов (среди них: мальчиков - 9, девочек - 7), у 3 детей (мальчиков - 1, девочек - 2) была афония. Одышка при физической нагрузке обнаружена у 16 детей (мальчиков - 9, девочек - 7), одышка в покое - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2). Периодически беспокоил кашель в 9 случаях (мальчиков - 5, девочек - 4), ощущение инородного тела - в 7 (мальчиков - 4, девочек - 3), поперхивание при еде - в 5 (мальчиков - 3, девочек - 2) (рисунок 6.7).

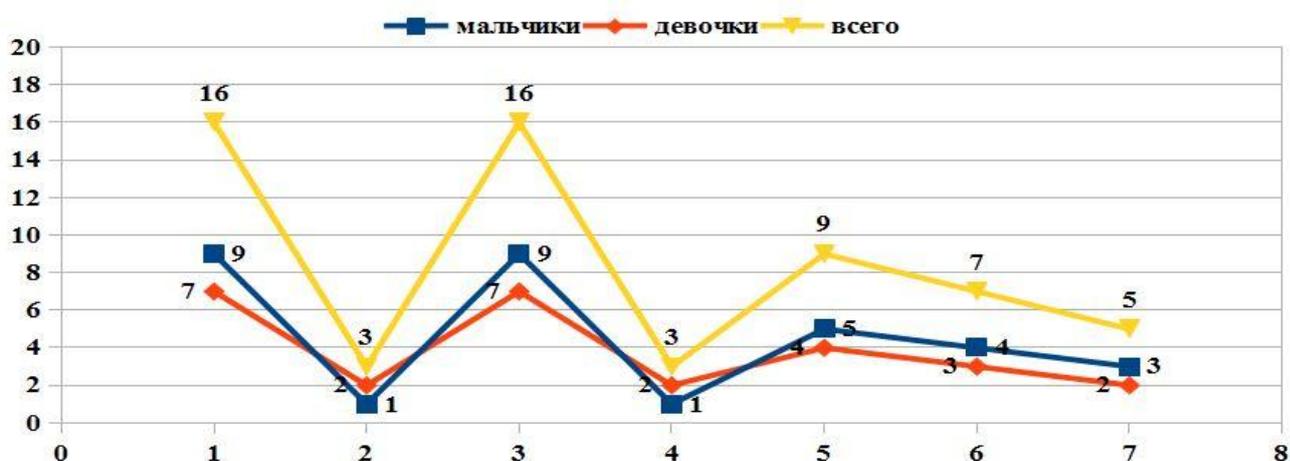


Рисунок 6.7. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

На первом году жизни заболевание развилось у 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1), на втором году - у 8 (мальчиков и девочек в равном числе случаев по 4 чел.), на третьем также у 8 детей (мальчиков и девочек по 4 чел.).

С первичным ПГ было 12 пациентов (мальчиков - 7, девочек - 5), у которых хирургическое вмешательство выполнялось для уточнения характера патологического процесса и проведения гистологического исследования. У других 7 больных (у трёх мальчиков и у четырех девочек), у которых по анамнестическим данным однократные проводились хирургические вмешательства в других клиниках, госпитализация была обусловлена необходимостью улучшения дыхательной и голосовой функции.

При первичном ПГ ограниченная форма была обнаружена у 4 детей (у троих мальчиков и у одной девочки), распространенная форма патологии наблюдалась у 6 детей (у троих мальчиков и у троих девочек), обтурирующая форма патологии наблюдалась у 2 детей (у одного мальчика и у одной девочки). У больных с рецидивирующим папилломатоз гортани ограниченная форма патологии наблюдалась у 2 детей (по одному случаю у мальчиков и девочек), распространенная форма патологии наблюдалась у 3 детей (у двоих мальчиков и у одной девочки), обтурирующая форма наблюдалась в 2 случаях (девочек - 2) (рисунок 6.8.).

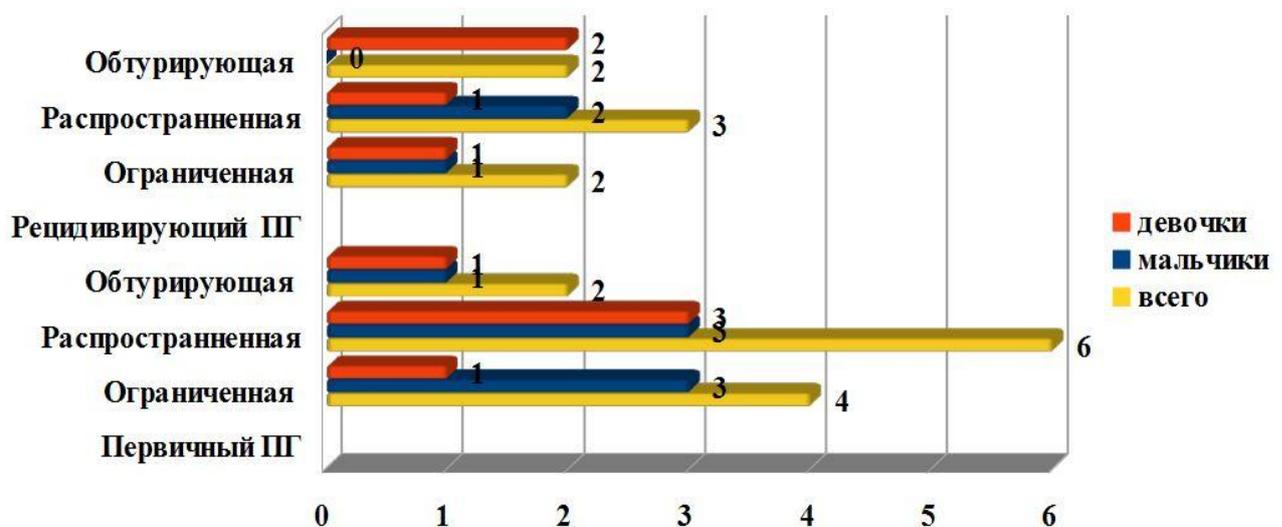


Рисунок 6.8. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

В 6 наблюдениях были обнаружены единичные папилломы, которые локализовались на голосовой складке либо на передней комиссуре. В 13 случаях были обнаружены множественные папилломы в количестве от 4 до 10 штук, локализующихся на голосовых и желудочковых складках, на передней комиссуре, вестибулярном отделе и т. д.

Редко рецидивирующая ПГ встречалась в 7 случаях (мальчиков - 4, девочек - 3), часто рецидивирующая форма патологии наблюдалась у 9 детей (у пяти мальчиков и у четырех девочек), очень часто рецидивирующая форма патологии наблюдалась у 3 детей (у одного мальчика и у двоих девочек).

Под ВЧ ИВЛ инъекционным способом, производилось удаление папилломатозных разрастаний. Послеоперационный период у всех детей протекал без отклонений. Заживление в послеоперационном периоде зависело от индивидуальных особенностей ребенка, наличия сопутствующей патологии. При контрольном осмотре через сутки наблюдали умеренный отек раневой поверхности, отложение фибрина. Отек и фибринозный налет постепенно исчезали к 5 - 6 дню после операции. Пациентам этой группы на следующий день после удаления папиллом добавляли курс низкоинтенсивной лазерной терапии гелий-неоновым лазером по вышеуказанной методике (см. стр. 177) ежедневно в течение 10 дней. Также назначали препарат интерферон альфа-2b (генферон® Лайт) ректальные свечи в дозировке по 125 000 МЕ два раза в день в течение 5 дней, три курса по альтернирующей схеме с 20 дневным перерывом.

Генферон® Лайт оказывает на организм противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и антибактериальное действие, что приводит к ликвидации очагов воспаления и к угнетению способности вирусов к воспроизводству. Кроме того, иммунная система начинает более активно реагировать на появление вирусов и инфекций. Всем пациентам для уменьшения реактивных явлений в слизистой оболочке гортаноглотки и гортани на 2 день после операции назначали зиртек по 5 - 10 капель в течении 2 недель.

За период наблюдения рецидив, который требовал повторного удаления папиллом, выявлен у 12 пациентов (мальчиков - 6, девочек - 6). Однократно

папилломы удалены у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3). Еще дважды за период наблюдения папилломы удалены 9 пациентам (мальчиков - 5, девочек - 4), трижды - 3 детям (мальчиков - 1, девочек - 2).

У однократно оперированных пациентов папилломы были удалены с голосовых складок - у 2 мальчиков и 1 девочки, с передней комиссуры - также у 2 мальчиков и 1 девочки, с вестибулярного и подголосового отделов - у 1 девочки.

За период наблюдения у дважды оперированных пациентов первоначально папилломы располагались в вестибулярном и подголосовом отделах у 1 мальчика, на обеих голосовых складках и передней комиссуре - у 1 мальчика и 1 девочки, при рецидиве через 8 мес. и 1 год 10 мес. папилломы визуализировались только в вестибулярном отделе - у 1 мальчика, а у других пациентов - только на голосовых складках при рецидиве через 8 мес., а при хирургическом вмешательстве через 1 год 10 мес. располагались на правой голосовой складке с переходом на переднюю комиссуру. В тех случаях, когда папилломы локализовались на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе у 2 детей (мальчиков - 1, девочек - 1) при повторном хирургическом вмешательстве через 9 мес. папилломы располагались на том же самом месте, после 2 курса комбинированного лечения, при рецидиве через 1 год 11 мес. были обнаружены только на голосовых складках и передней комиссуре. При рецидивах папилломы имели розовую окраску мягкую консистенцию.

У дважды оперированных пациентов (мальчиков и девочек по 1 чел.) с изначальным расположением папиллом на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, при рецидиве через 8 мес. визуализировались в области голосовых складок в передних отделах с переходом на переднюю комиссуру, а при рецидиве через 2 года 1 мес. папилломы определялись в области голосовых складок и складок преддверия. Еще 2 пациентов (мальчиков - 1, девочек - 1) с изначальной локализацией папиллом в подскладковом пространстве и трахее, которым за период наблюдения дважды произведено вмешательство по удалению папиллом, при рецидиве через 10 мес. образования определялись

только в подголосовом пространстве, при рецидиве через 1 год 11 мес. находились на голосовых складках.

У 3 пациентов (мальчиков - 1, девочек - 2), оперированных трижды, с изначально распространенным папилломатозом (голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки), при рецидиве через 8 мес. папилломы обнаружены на голосовых складках и гортанных желудочках, через 1 год 5 мес. - на гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника), а при хирургическом вмешательстве через 2 года 2 мес. были видны только на голосовых складках и передней комиссуре (таблица 6.5).

Таблица 6.5. - Локализация папиллом у детей с папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=12)						Рецидивирующий ПГ(n=7)					
	ограниченный		распространенный		обтурирующий		ограниченный		распространенный		обтурирующий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
На правой голосовой складке	1											
На левой голосовой складке	1	1										
В области передней комиссуры	1						1	1				
В вестибулярном и подголосовом отделах			1	1								
Обе голосовые складки и передняя комиссура				1					1			
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел									1	1		
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия			1	1								
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия,					1	1						1

гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки												
Подскладковое пространство и трахея			1									1

Таким образом, у детей, оперированных дважды либо трижды в течение срока наблюдения, исходно и при рецидивах заболевания наблюдались распространенная (n=9) и обтурирующая (n=4) форма патологии.

Хороший показатель лечения наблюдался у 7 пациентов с ПГ (мальчиков - 4, девочек - 3). У 9 пациентов (мальчиков - 5, девочек - 4.) зарегистрированы удовлетворительные показатели, в 3 случаях (мальчиков - 1, девочек - 2) неудовлетворительные. Всего за период наблюдения проведено 46 операций по удалению папиллом детям этой группы. В среднем, на 1 пациента приходилось 2,4 операции. Межрецидивный период в среднем равнялся $8,5 \pm 0,2$ мес.

Необходимо отметить, что лечение способствовало восстановлению не только дыхательной и голосовой функций, наряду с исчезновением охриплости голоса исчезала и/или уменьшалась одышка, прекращался кашель, поперхивание при еде, прошло ощущение инородного тела в горле. Более выраженное уменьшение симптомов заболевания отмечалось при хороших и частично удовлетворительных результатах лечения.

Следует подчеркнуть, что при повторных обращениях за медицинской помощью пациенты предъявляли жалобы на охриплость голоса, умеренную одышку при физической нагрузке, кашель. Других жалоб не было.

По полученным результатам наблюдения (3 мес., 6 мес., 9 мес., 12 мес., 1 год 6 мес., 2 года, 3 года и т. д.) выявлено, что у пациентов 2 группы увеличился межрецидивный период и уменьшилась частота рецидива, по сравнению с результатами лечения в 1 группе, а также в сравнении со 2 группой ретроспективной части исследования. Лучший результат получен у пациентов, перенесших меньшее количество хирургических вмешательств.

При цитологическом исследовании в мазках в большом количестве обнаруживались голоядерные формы ядра с грубым хроматином.

При гистологическом исследовании определялся многослойный плоский эпителий, в центре папилломы имелся сосудисто-волокнистый пучок.

Согласно результатам исследования удаленных папиллом, ВПЧ 6 типа обнаружен у 6 пациентов (мальчиков - 4, девочек - 2), ВПЧ 11 типа - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), ВПЧ 6 и ВПЧ 11 типов в тканях выявлены у 3 пациентов (мальчиков - 2, девочек - 1). При повторных исследованиях биоптатов также обнаружены эти же типы вирусов. Все пациенты, прооперированные дважды и трижды, при повторных исследованиях имели ВПЧ 11 и ВПЧ 6+ВПЧ 11 типов.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что до лечения у детей с ПГ отмечено снижение абсолютного и относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+лимфоцитов, повышение уровня CD16+- и CD19+-клеток по сравнению с контролем. Наблюдалось снижение концентрации Ig A, M, G и повышение уровня IgE по сравнению с контрольной группой. Результаты иммунологического исследования отражены в таблице 6.6.

Таблица 6.6. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (2 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 1 - 3 года (n=14)				Возраст практически здоровых детей, 1 - 3 года (n=4), p ₃	
	до лечения p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения p ₂ (p ₁ - p ₂)			
	%	абс, 10 ⁹ /л	*%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л
Лейкоциты		9,1±0,50		8,1±0,32	-	8,0±0,50
Лимфоциты	54,1±2,3*	4,0±0,7*	50,3±2,4	3,1±0,4	48,0±2,2	2,6±0,3
CD3+	68,0±2,1*	2,6±0,2*	70,3±2,2	2,7±0,2	74,1±2,0	3,1±0,2
CD4+	39,1±2,2*	1,6±0,2*	42,2±2,2	1,8±0,3	45,1±2,0	2,1±0,1
CD8+	29,1±0,9*	1,2±0,2	30,7±0,9	1,2±0,3	31,9±0,6	1,3±0,1
CD4/CD8	1,3±0,1		1,4±0,1		1,4±0,2	

CD16+	15,2±1,4*	0,31±0,04	13,3±1,2	0,27±0,04	11,5±1,2	0,28±0,02
CD19+	23,0±1,2*	0,68±0,04*	20,0±1,2	0,61±0,04	20,6±1,2	0,57±0,03
IgA, г/л	-	0,60±0,02		0,70±0,12	-	0,79±0,11
IgM, г/л	-	0,90±0,06		0,95±0,03	-	1,12±0,05
IgG, г/л	-	7,65±0,3		8,5±0,4	-	8,88±0,4
IgE, кЕ/л	-	37±1,5*		34±1,9	-	32±1,3

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

После проведенного лечения наблюдалась положительная динамика иммунных показателей, что свидетельствует об эффективности лечения. Изменения со стороны клеточного звена иммунной системы зависели от периода и тяжести заболевания. Было установлено, что чем тяжелее форма патологии, тем более выраженными были изменения со стороны иммунного статуса. В большинстве случаев выраженность изменений иммунологических показателей совпадала с тяжестью клинического течения заболевания, что отражалось на длительности ремиссии. Данная картина наблюдалась у 78,9% детей, вследствие чего, по нашему мнению, наблюдаемые изменения являются взаимозависимыми. Помимо этого, на фоне проведенной терапии во время проведения повторного осмотра наблюдалось восстановление нормальных значений по многим показателям состояния иммунного статуса.

До лечения выявлен дисбаланс системы интерферона, что выражалось в повышении уровня сывороточного ИФН, понижении продукции ИФН-α и ИФН-γ у детей с ПГ, при сопоставлении с таковыми показателями в группе здоровых детей. После проведенной терапии наблюдалось уменьшение содержания сывороточного ИФН с 11,0±1,2 до 8,6±1,3 Ед/мл, увеличение показателей ИФН-α с 250,3±27,6 до 280,3±29,5 Ед/мл и увеличение показателей ИФН-γ с 38,9±6,2 до 50,8±7,7 Ед/мл.(таблица 6.7).

Таблица 6.7. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (2 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 1 - 3 года (n=14)		Возраст практически здоровых детей, 1 - 3 года (n=4), p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	11,0±1,2	8,6±1,3	7,4±1,5
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,9±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1
альфа-ИФН, (Ед/мл)	250,3±27,6*	280,3±29,5	341,2±32,1
гамма-ИФН, (Ед/мл)	38,9±6,2*	50,8±7,7	63,5±8,3

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Полученные результаты свидетельствуют, что у большинства обследованных детей раннего возраста с ПГ имелись существенные сдвиги в функционировании системы защиты организма и интерфероновом статусе. При этом изменения касались как содержания Т-клеток, так и ИФН в сыворотке крови, а также их индуцированной продукции, отражающей функциональную активность и состояние компенсаторных возможностей иммунной системы. Снижение интерферопродукции, ИФН-α и ИФН-γ, могло быть связано как с возрастными особенностями ИФН-генеза, так и с истощением компенсаторных резервов. Выявлена связь способности лейкоцитов больных ПГ синтезировать ИФН-α и ИФН-γ с частотой рецидивирования. При редких рецидивах ПГ способность лейкоцитов в крови пациентов синтезировать ИФН-α и ИФН-γ нарушена в меньшей степени, чем при частых рецидивах.

Таким образом, проведенное комбинированное лечение с использованием препарата интерферон альфа-2b (генферон® Лайт) при ПГ у детей показало эффективность препарата, что позволяет рекомендовать его применение при лечении детей с ПГ.

6.3. Результаты лечения папилломатоза гортани при хирургическом удалении папиллом с использованием изопринозина и полиоксидония (3 группа)

Третью группу составили дети в возрасте от 4 до 6 лет (26 чел, из них мальчиков - 16, девочек - 10). После эндоларингеального удаления папиллом детям назначали Изопринозин и Полиоксидоний. При первичном обращении к врачу пациенты жаловались на охриплость голоса - 26 детей, из них на тихий и слабый голос - 21 ребенок (мальчиков - 13, девочек - 8). Афония наблюдалась у 5 детей (мальчиков - 3, девочек - 2), одышка при физической нагрузке - у 21 (мальчиков - 13, девочек - 8), одышка в покое - у 5 детей (мальчиков - 3, девочек - 2). Кашель периодически появлялся у 10 детей (мальчиков - 6, девочек - 4), ощущение инородного тела в горле – у 8 (мальчиков и девочек по 4 чел.), поперхивание при еде беспокоило 6 детей (мальчиков и девочек по 3 чел.) (рисунок 6.9).

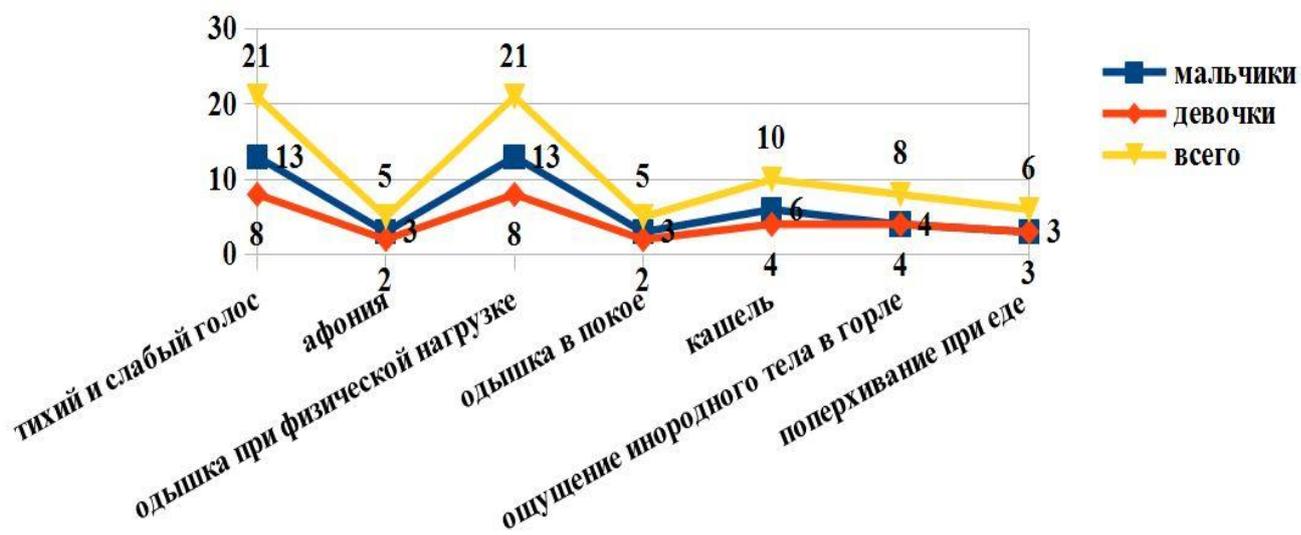


Рисунок 6.9. - Распределение детей папилломатозом гортани по жалобам

В работе проанализирована выраженность изменений слизистой оболочки гортани в зависимости от длительности клинических проявлений папилломатоза.

Выявлена прямая зависимость между длительностью анамнеза ПГ и изменениями в слизистой оболочке гортани, чем длительнее течение заболевания, тем более выражены изменения в слизистой гортани. При длительности жалоб до

3 мес. слизистая имела розовую окраску с начальными проявлениями воспаления. При длительности жалоб до 6 мес. слизистая гортани становилась гиперемированной, утолщенной, голосовые складки - розоватыми с небольшими образованиями. При длительности жалоб более 12 мес., наличии сопутствующих заболеваний (гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит и др.), развивалось хроническое воспаление слизистой гортани.

Проанализировано начало заболевания у обследуемых детей. В 8 клинических случаях (мальчиков - 5, девочек - 3) дебют заболевания состоялся в 4 - летнем возрасте, в 12 (мальчиков - 7, девочек - 5) - в 5 - летнем, в 6 случаях (мальчиков - 4, девочек - 2) - в 6 - летнем возрасте.

Среди пациентов обследуемой группы 14 (мальчиков - 8, девочек - 6) были с впервые выявленным папилломатозом гортани, у остальных 12 детей (мальчиков - 8, девочек - 4) имелся рецидивирующий ПГ.

При микроларингоскопии папилломы имели вид мелких образований на короткой или длинной ножке розоватого цвета.

При первичном ПГ ограниченная форма встречалась в 5 случаях (у троих мальчиков и у двух девочек), распространенная форма патологии наблюдалась у 5 детей (у троих мальчиков и у двух девочек), обтурирующая форма патологии наблюдалась у 4 детей (по 2 случая среди мальчиков и девочек). При рецидивирующем ПГ ограниченная форма наблюдалась у 5 детей (у троих мальчиков и у двух девочек), распространенная форма патологии наблюдалась у 4 детей (у троих мальчиков и у одной девочки), обтурирующая форма патологии наблюдалась у 3 детей (у двоих мальчиков и у одной девочки) (рисунок 6.10).

В 14 случаях пациенты не получали амбулаторную терапию, а их визит к врачу по поводу данного заболевания был первым. В 12 случаях дети до момента госпитализации в клинику получали амбулаторное лечение. Комплексное лечение включало ингаляции с антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами, прием антигистаминных препаратов и антибиотиков. После лечения часть детей отмечали незначительный положительный эффект. При планировании тактики оперативного лечения, принимался во внимание

характер патологии, а также ожидаемые в послеоперационном периоде результаты.

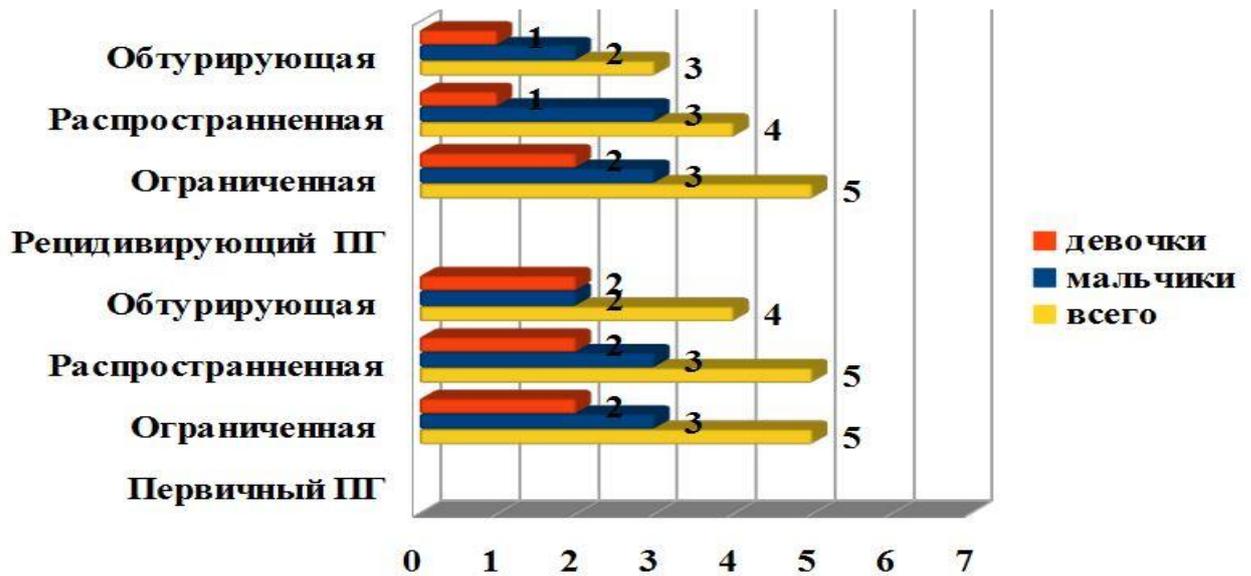


Рисунок 6.10. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

После удаления папилломатозных образований под общим обезболиванием с применением струйного (инъекционного) метода ИВЛ послеоперационная область тщательно осматривалась на наличие остатков ткани. При контрольном осмотре через сутки наблюдался умеренный отек послеоперационного поля, отложения фибрина. В раннем послеоперационном периоде пациентам был рекомендован голосовой покой (1 сутки). При контрольном осмотре через 4 - 5 дней отмечалась положительная динамика. Раневая поверхность очищалась от фибринозного налета, слизистая гортани приобретала розовую окраску. У детей постепенно исчезали жалобы на кашель и одышку. Пациентов выписывали из стационара на 5 - 6 сутки после операции и продолжали амбулаторное наблюдение. Послеоперационный период у всех детей протекал без осложнений. На следующий день после операции пациенты этой группы получали изопринозин и полиоксидоний.

Изопринозин является синтетическим производным пурина, который характеризуется иммуностимулирующей способностью, а также обладает

противовирусным эффектом неспецифического характера. Кроме того, данное средство способствует нормализации функции лимфоцитарных клеток в условиях иммунодефицита, влияет на повышенную экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предотвращает подавление активности лимфоцитов на фоне воздействия глюкокортикостероидов. Изопринозин способствует усилению активности Т-клеток и естественных киллеров, повышает активность Т-супрессоров и Т-хелперов.

Препарат назначали из расчета по $\frac{1}{2}$ таблетки на 5/кг/массы тела/сут. Дети принимали лекарство 2 раза в сутки в течение 14 дней. Повторный курс лечения проводили при рецидиве. С целью профилактики назначали по 250 мг изопринозина 2 раза в день в течение 7 дней. Для лечения в состав комплексной терапии кроме изопринозина был включен полиоксидоний.

Полиоксидоний (азоксимера бромид) – обладает комплексным действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим, противовоспалительным, антиоксидантным. Основным механизмом иммуномодулирующего действия азоксимера бромида является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования. Азоксимера бромид снижает воспалительную реакцию посредством нормализации синтеза и противовоспалительных цитокинов. Препарат назначался ректально 6 мг 1 раз в сутки. На курс лечения 10 свечей. Повторный профилактический курс спустя 3 мес. При рецидивах заболевания полиоксидоний назначали ежедневно в сочетании с изопринозином - 10 дней.

На контрольных осмотрах через 1, 2, 3, 6 месяцев роста папиллом не выявлено. При повторном осмотре через 9 мес. обнаружены папилломы. В 16 случаях (мальчиков - 10, девочек - 6) пациенты повторно подверглись хирургическим вмешательствам. Дважды оперированы 11 детей (мальчиков - 7, девочек - 4), трижды 5 (мальчиков - 3, девочек - 2). Однократно произведено эндоларингеальное удаление папиллом 10 детям (мальчиков - 6, девочек - 4).

Что касается распространенности процесса, у 10 пациентов, которым однократно потребовалось хирургическое вмешательство, папилломы

располагались в области голосовых складок у 6 (мальчиков - 4, девочек - 2) детей и на передней комиссуре – у 4 (мальчиков - 2, девочек - 2) детей.

В двух случаях (мальчиков - 2) изначально папилломы были удалены с вестибулярного и подголосового отделов, при рецидиве через 9 мес. при повторном вмешательстве локализация оставалась прежней, а при рецидиве через 2 года 8 мес. папилломы обнаружены только в вестибулярном отделе. У трех пациентов (мальчиков - 1, девочек - 2), оперированных еще дважды за период исследования, изначально папилломатозные образования располагались на обеих голосовых складках и в передней комиссуре, при эндоларингеальном удалении папиллом через 9 мес. обнаружены только на голосовых складках, а при рецидиве через 2 года 9 мес. визуализировались в области передней комиссуры. У двух пациентов (мальчиков и девочек по 1 чел.) первоначально папилломы были видны на голосовых складках, передней комиссуре и в вестибулярный отделе, при эндоларингеальном вмешательстве в связи с обострением через 10 мес. наблюдались на 2/3 голосовых складок с частичным переходом на переднюю комиссуру, а при последующем рецидиве через 2 года 1 мес. после проведения 2 курса комбинированного лечения определялись только в вестибулярном и подголосовом отделах в виде небольших мелких образований в количестве 4 - 5 штук на тонкой ножке. У 4 пациентов (мальчиков - 3, девочек - 1), которым выполнено хирургическое вмешательство дважды, первоначально папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, через 10 мес. при рецидиве папилломы обнаружены на передней комиссуре и вестибулярном отделе, через 2 года 5 мес. - только на голосовых складках.

У 4 пациентов (мальчиков - 2, девочек - 2), которым выполнено хирургическое вмешательство еще трижды за период исследования, изначально папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках, при повторных рецидивах через 9 мес. были видны на гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах,

Наряду с вышеуказанным лечением детям проводили комплекс дыхательных, артикуляционных и голосовых упражнений для восстановления голосовой функции. Проводимый комплекс реабилитационных мероприятий способствовал улучшению работоспособности голосового аппарата, сокращению времени лечения. Результаты лечения катamnестически удалось проследить у 23 детей этой группы. 3 детей являлись на повторные осмотры через 3, 6, 9, 12 мес. 1 год, 2 года 6 мес., 3 года, 4 года, 5 лет. Дальнейшее наблюдение было затруднено из-за проживания в отдалённых регионах Республики Таджикистан.

Хорошие результаты лечения получены у 10 (мальчиков - 6, девочек - 4) детей, удовлетворительные - у 11 (мальчиков - 7, девочек - 4), неудовлетворительные - 5 (мальчиков - 3, девочек - 2). Межрецидивный период равнялся $9,5 \pm 0,2$ мес. Проведено 63 операции. В среднем, на 1 пациента приходится 2,4 случая оперативного вмешательства.

Редко рецидивирующий ПГ встречался в случаях 10 случаях (мальчиков - 6, девочек - 4), часто рецидивирующий - в 11 (мальчиков - 7, девочек - 4), очень часто рецидивирующий - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2).

На боковой рентгенограмме гортани у детей была выявлена бобовидной формы тень с ровными краями, проецирующаяся на голосовых складках.

При гистологическом исследовании выявлены клетки плоского эпителия с наличием резко расширенных капилляров в строме. Ни у одного пациента признаков малигнизации опухоли не выявлено. Последующие гистологические и цитологические результаты существенных отличий не имели.

При цитологическом исследовании в мазках в большом количестве обнаружены клетки многослойного плоского эпителия промежуточного типа с увеличенными ядрами и обширной околоядерной зоной просветления. Клетки плоского эпителия имеют организованный рисунок только с легкой цитологической атипией и очаговой областью койлоцитоза (рисунок 6.11).

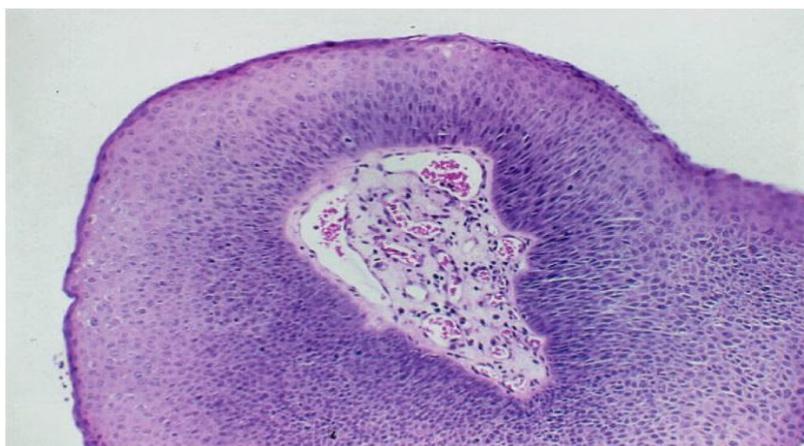


Рисунок 6.11. - Цитологическая картина папилломатоза гортани (200×, окраска гематоксилином и эозином)

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что у детей с ПГ до лечения наблюдались признаки иммунодефицита - снижение процентного и абсолютного количества CD3+, CD4+ и CD8+-клеток. Уровень CD16+ и CD19+ лимфоцитов был повышен, по сравнению с контрольной группой. После лечения возрастало относительное и абсолютное содержание CD3+, CD4+ и CD8+-клеток. Увеличение объема Т-системы сопровождалось повышением ее активности.

Напряженность гуморального иммунитета выражалась в снижении содержании Ig A, M и G. Относительное и абсолютное число В - лимфоцитов относительно здоровых детей оставалось повышенным, но имело тенденцию к снижению нпосле лечения (таблица 6.9).

Таблица 6.9. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (3 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 4 - 6 лет (n=14)				Возраст практически здоровых детей, 4 - 6 лет (n=5), p ₃	
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)		%	абс, 10 ⁹ /л
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л		
Лейкоциты		8,3±0,52		7,8±0,21	-	7,5±0,50
Лимфоциты	49,3±2,2	3,4±0,2	50,6±2,4	3,4±0,4	43,6±2,2	2,6±0,3
CD3+	69,2±2,4*	2,0±0,2	76,1±2,1*	2,8±0,5*	75,7±2,4	2,6±0,3

CD4+	37,3±1,2*	1,3±0,2*	42,3±1,6*	2,0±0,4*	42,3±1,7	1,6±0,2
CD8+	26,3±1,0*	0,8±0,1*	30,1±0,9*	1,2±0,2	29,1±1,0	1,1±0,1
CD4/CD8	1,4±0,1		1,4±0,2		1,5±0,3	
CD16+	19,2±1,4*	0,40±0,04	18,0±1,4	0,38±0,02	14,9±1,3	0,32±0,03
CD19+	18,0±1,1*	0,61±0,03*	16,4±1,2	0,58±0,03	14,3±1,3	0,53±0,04
IgA, г/л	-	1,02±0,13	-	1,20±0,02	-	1,32±0,11
IgM, г/л	-	1,12±0,05	-	1,13±0,03	-	1,13±0,04
IgG, г/л	-	8,80±0,3*	-	10,8±0,3*	-	10,35±0,6
IgE, κЕ/л	-	42±2,0	-	33±2,1*	-	37±2,1

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

У детей с ПГ имелась тенденция к более низкому уровню индуцированной продукции ИФН-альфа и ИФН-γ и повышению содержания сывороточного интерферона. Спонтанный интерферон оставался в пределах нормы. После лечения отмечено повышение уровня ИФН-α с 258,9±26,2 Ед/мл до 299,8±26,7 Ед/мл (p<0,05), в контроле (340,9±32,2 Ед/мл) и ИФН-γ с 41,5±6,0 Ед/мл до 49,8±6,3 Ед/мл, p<0,05 (контроль 61,3±8,5 Ед/мл). Показатели интерферонового статуса до и после лечения представлены в таблице 6.10.

Таблица 6.10. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (3 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 4 - 6 лет (n=14)		Возраст практически здоровых детей, 4 - 6 лет (n=5), p ₃
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)	после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	8,2±1,1	7,8±1,1	7,2±1,1
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,8±0,1	1,8±0,2	2,0±0,1
альфа-ИФН, (Ед/мл)	258,9±26,2*	299,8±26,7	340,9±32,2
гамма-ИФН (Ед/мл)	41,5±6,0*	49,8±6,3	61,3±8,5

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

ВПЧ 6 типа выявлен в 7 случаях (мальчиков - 4, девочек - 3), 11 типа - в 3 и 2., ВПЧ 6/11 типа - у 2 мальчиков и у 2 девочек. Проводили сравнение результатов активности ВПЧ до и после каждого курса лечения. В контрольный период 9 мес, результаты сопоставимы с исходными данными, т.е. ВПЧ 6 и 11 типа определялись с той же достоверностью.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в лечение ПГ индукторов интерферона и иммуномодуляторов повышает эффективность лечения.

6.4. Анализ эффективности лечения, сочетающего эндоларингеальное удаление папиллом с применением ацикловира и изопринозина с гелий-неоновым лазером (4 группа)

В четвертой группе было 25 детей с ПГ в возрасте от 4 до 6 лет, мальчиков - 15, девочек - 10. Дети этой группы после хирургического вмешательства с противорецидивной целью получали ацикловир и изопринозин в сочетании с местным применением гелий-неонового лазера.

Жалобы на изменение голоса различной степени выраженности до лечения предъявляли 25 детей, из них мальчиков - 15, девочек - 10. В 21 (мальчиков - 13, девочек - 8) случае был отмечен тихий и слабый голос, в 4 случаях (мальчиков и девочек по 2 чел.) наблюдалась афония. Одышка при физической нагрузке встречалась в 21 случае (мальчиков - 13, девочек - 8), одышка в покое - в 4 случаях (мальчиков и девочек по 2 чел), кашель - в 8 случаях (мальчиков - 5, девочек - 3), ощущение инородного тела в горле - в 7 случаях (мальчиков - 4, девочек - 3), поперхивание при еде - в 5 случаях (мальчиков - 3, девочек - 2) (рисунок 6.12).

В четырехлетнем возрасте ПГ развился у 8 детей (мальчиков - 5, девочек - 3), в пятилетнем - у 11 (мальчиков - 7, девочек - 4), в шестилетнем - у 6 (мальчиков и девочек по 3 чел.).

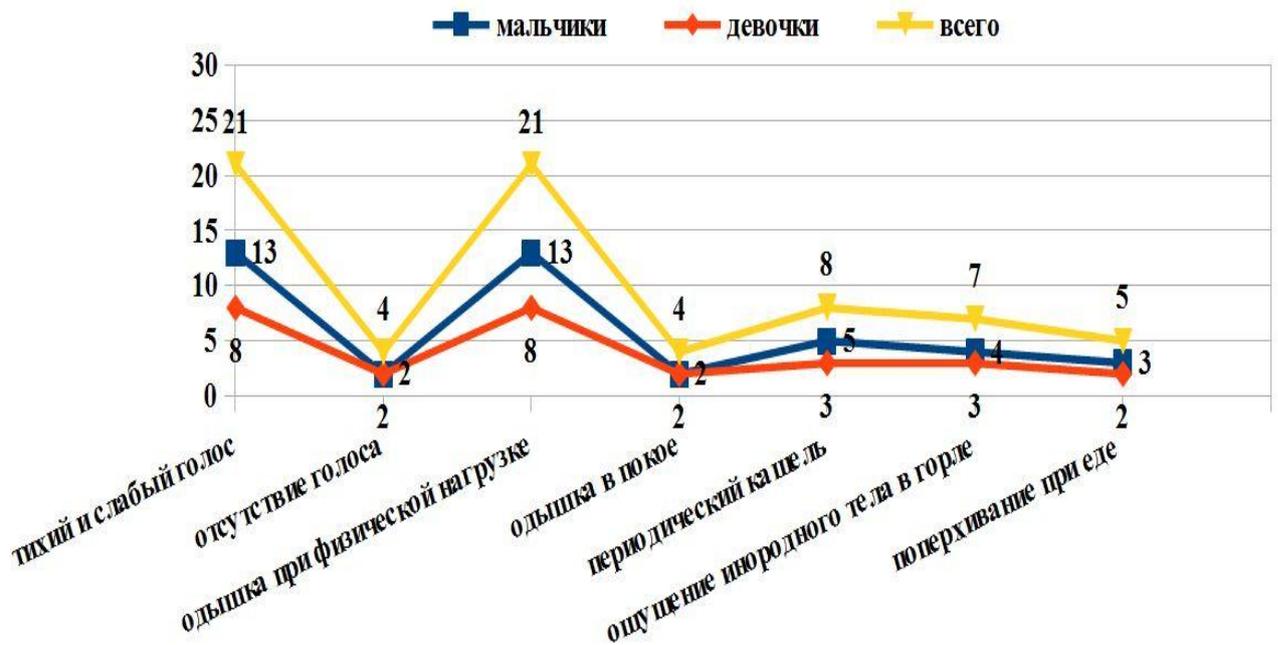


Рисунок 6.12. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

В данной группе пациентов с впервые обнаруженными папилломами гортани было 13 детей (7 мальчиков и 6 девочек), у которых хирургическое вмешательство выполнялось для определения характера патологического процесса и проведения гистологического исследования. У других 12 детей (8 мальчиков и 4 девочки), у которых согласно анамнестическим данным однократно выполнялись хирургические вмешательства в других клинических учреждениях под общим обезболиванием, госпитализация была обусловлена необходимостью восстановления дыхательной функции и голоса.

Среди детей с первичным ПГ ограниченная форма выявлена у 6 (мальчиков - 4, девочек - 2), распространенная - у 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.), обтурирующая - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2). При рецидивирующем ПГ ограниченная форма встречалась в 5 случаях (мальчиков - 4, девочек - 1), распространенная - в 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), обтурирующая - в 2 (мальчиков и девочек по 1 чел.) (рисунок 6.13).

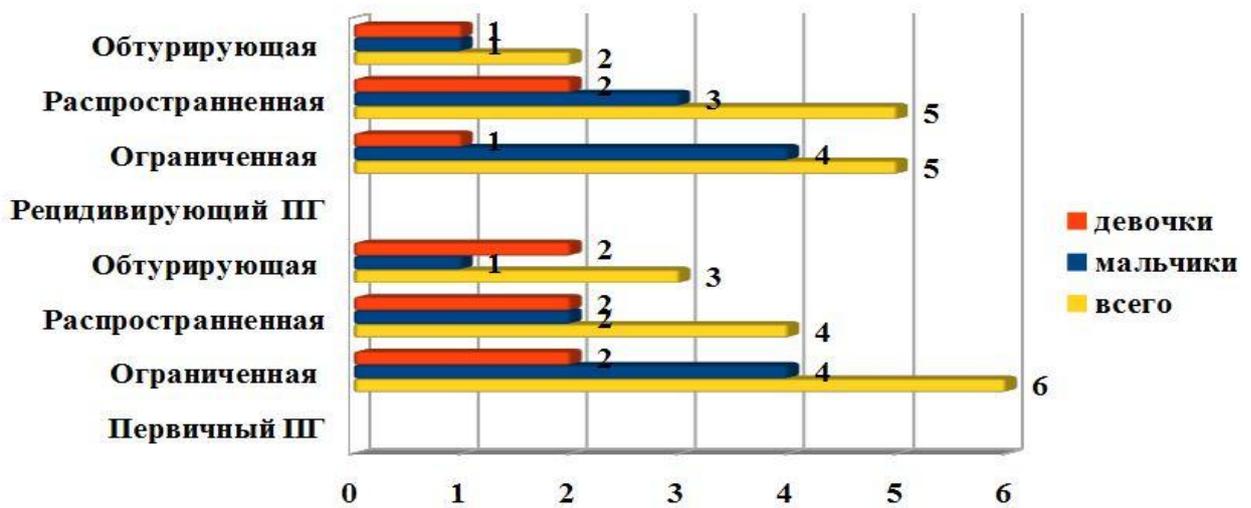


Рисунок 6.13. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

Редко рецидивирующая форма отмечена у 11 детей (мальчиков - 8, девочек - 3), часто рецидивирующая - у 11 (мальчиков - 6, девочек - 5), очень часто рецидивирующая - у 3 детей (мальчиков - 1, девочек - 2).

Результат лечения катamnестически удалось проследить у 23 детей этой группы. 2 пациентов являлись на повторные осмотры через 3, 6, 9, 12 мес., 1 год 6 мес, 2 года, 2 года 6 мес., 3 года. Дальнейшее наблюдение было затруднено из-за проживания в дальних регионах Республики.

Разработанный метод лечения больных с папилломатозом гортани заключается в экономном эндоларингеальном иссечении под микроскопом папилломатозных образований с помощью специальных инструментов с последующим подключением в комплексную терапию лекарственных средств, способствующих стимуляции системы ИФН, в частности, ацикловира и изопринозина в сочетании с местным применением гелий-неонового лазера.

Ацикловир - противовирусный препарат, синтетический аналог нуклеозида тимидина. Механизм действия основан на нарушении деления патогенов в организме, оказывает иммуностимулирующее действие. Препарат отличается хорошей переносимостью и высокой эффективностью. Назначали ацикловир по 200 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки 10 дней. При рецидиве ПГ ацикловир принимали по 200 мг 3 раза в сутки 5 дней.

Изопринозин – комплексный синтетический иммуностимулирующий и противовирусный препарат. Уменьшает клинические проявления вирусных заболеваний и блокирует размножение различных вирусов, способствует ускорению выздоровления и повышению сопротивляемости организма к различным герпесвирусам. При назначении с другими противовирусными препаратами усиливает действие интерферона. Изопринозин назначали по 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Повторный курс при рецидивах - по 250 мг. 2 раза в сутки в течение 10 дней с ацикловиром. На фоне курса адьювантной терапии проводили низкоинтенсивную лазерную терапию после операции в том же режиме, что и в 1 группе.

Проводились реабилитационные мероприятия: занятия с фонопедом по восстановлению голосовой функции. Восстановление голосовой и дыхательной функций начиналось после удаления папиллом. Все симптомы заболевания постепенно исчезали и появлялись лишь в период рецидива.

Из 25 пациентов, которым было проведено эндоларингеальное удаление папиллом гортани, рецидив заболевания наступил у 14 (мальчиков - 7, девочек - 7) пациентов в сроки от 10 - 11 месяцев, несмотря на проведение местной лазерной терапии в сочетании с противорецидивной ацикловиром и изопринозином.

В 11 случаях папилломы носили единичный характер, располагаясь на одной из голосовых складок, - у 8 пациентов (мальчиков - 6, девочек - 2) и на передней комиссуре у 3 детей (мальчиков - 2, девочек - 1). В 14 наблюдениях (мальчиков и девочек по 7 пациентов) носили множественный характер, обнаружено от 4 до 10 образований, которые занимали голосовые и желудочковые складки, переднюю комиссуру, вестибулярный и подголосовой отделы, складки преддверия, гортанную поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки.

У 3 детей (мальчиков - 3) папилломы располагались на правой голосовой складке, у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2) - на левой голосовой складке, у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1) - в области передней комиссуры. Этим пациентам хирургическое вмешательство произведено однократно.

За период наблюдения 11 (мальчиков - 6, девочек - 5) из 25 пациентов этой группы были оперированы дважды. Трижды оперированы 1 мальчик и 2 девочки. Двум пациентам (мальчиков - 2) хирургическое лечение потребовалось через 10 мес, затем через 1 год 11 мес. Изначально папилломы у них располагались в вестибулярном и подголосовом отделах, при повторном хирургическом вмешательстве через 10 мес. папилломатозные образования располагались в подголосовом отделе, а спустя 1 год 11 мес. обнаружены только в вестибулярном отделе. У 3 пациентов (мальчиков - 1, девочек - 2) папилломы располагались на обеих голосовых складках и передней комиссуре, при повторном удалении через 9 мес. локализация папиллом не изменилась, при оперативном вмешательстве через 1 год 10 мес. удалены с передней комиссуры. У 2 пациентов (мальчиков - 1, девочек - 1), прооперированные в сроки 11 мес. и 1 год 11 мес. от начала исследования папилломы обнаружены на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе, при рецидиве через 11 мес. визуализировались на голосовых складках с переходом на переднюю комиссуру, а при повторном рецидиве через 1 год 11 мес. располагались только на голосовых складках. У 1 пациента (мальчик) папилломы изначально определялись на голосовых складках, гортанные желудочки и складках преддверия, при повторных хирургических вмешательствах через 9 мес. обнаружены на голосовых складках с переходом на переднюю комиссуру, а спустя 2 года 1 мес. - только на голосовых складках. В подскладковом пространстве и трахее папилломы выявлены у 3 пациентов (мальчиков - 1, девочек - 2), при повторном хирургическом вмешательстве через 10 мес. локализовались в трахее, а спустя 2 года 2 мес. папилломы обнаружены только в подскладковом пространстве. У 3 пациентов (мальчиков - 1, девочек - 2.), которым трехкратно потребовалось хирургическое вмешательство, папилломы изначально располагались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах и черпалонадгортанных складках, при рецидиве через через 10 мес. от начала наблюдения определялись на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия - у 2 детей (мальчиков и девочек по 1 чел.), на гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках - у 1 девочки, при

хирургическом вмешательстве через 2 года 2 мес. локализовались на голосовых и желудочковых складках - у 2 (мальчиков - 1, девочек - 1) детей, на голосовых складках и передней комиссуре - у 1 (девочек - 1) больного, при третьем хирургическом вмешательстве через 3 года 4 мес. у всех 3 пациентов папилломы располагались только на гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах и черпалонадгортанных складках.

Локализация папиллом в гортани до лечения представлена в таблица 6.11.

Таблица 6.11. - Локализация папиллом у детей с папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=13)						Рецидивирующий ПГ (n=12)					
	ограниченный		распространенный		обтурирующий		ограниченный		распространенный		обтурирующий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
На правой голосовой складке	1						2					
На левой голосовой складке	2	1					1	1				
В области передней комиссуры	1	1					1					
В вестибулярном и подголосовом отделах								2				
Обе голосовые складки и передняя комиссура				1					1	1		
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел			1							1		
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия			1									
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки				1		1						1
Подскладковое пространство и трахея					1	1						1

Оценка результатов лечения показала, что данный комбинированный способ лечения значительно улучшил показатели. Так, хорошие результаты лечения отмечены у 11 пациентов (мальчиков - 8, девочек - 3), удовлетворительные - у 11 (мальчиков - 6, девочек - 5), неудовлетворительные - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2).

Все пациенты в период рецидива, а также с профилактической целью получали медикаментозное лечение по предложенной выше схеме. Необходимо отметить, что с увеличением курсов лечения удлинялись межрецидивные периоды. Межрецидивный период равнялся $10,5 \pm 0,2$ мес. Всего было проведено 56 операций, в среднем, на 1 пациента приходилось 2,3 операции.

При изучении ФВД у больных детей данной группы были обнаружены признаки расстройства легочной вентиляции обструктивного характера, обусловленные затруднением прохождения воздушного потока через верхние дыхательные пути. Наблюдалось уменьшение основных показателей, указывающих на наличие обструктивного типа расстройства легочной.

Гистологическое исследование выявило преобладание обильно васкуляризованных соединительнотканых элементов.

На серии КТ гортани визуализировалось неправильно овальной формы с четкими, неровными контурами образование в области голосовых связок с распространением на переднюю комиссуру гортани. На рисунке 6.14. представлены КТ пациентов с ПГ в различной проекции.



Рисунок 6.14. - КТ гортани в различной проекции (ПГ справа)

Признаков инвазии в подлежащих структурах не отмечалось. На представленной КТ гортани голосовая щель справа сужена и деформирована за счет образования размером 0,68x0,7см (папиллома голосовой складки справа).

При исследовании иммунологических показателей в группе больных ПГ обнаружено снижение общего количества лимфоцитов, процентного и абсолютного содержания CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, а также иммунорегуляторного индекса относительно контрольной группы (таблица 6.12).

Таблица 6.12. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (4 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 4 - 6 лет (n=14)				Возраст практически здоровых детей, 4 - 6 лет (n=5), p _з	
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)		%	абс, 10 ⁹ /л
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л		
Лейкоциты		8,1±0,52		7,7±0,22	-	7,5±0,50
Лимфоциты	49,5±2,3	3,4±0,3	50,3±2,5	3,3±0,4	43,6±2,2	2,6±0,3
CD3⁺	69,6±2,3*	2,0±0,3	76,4±2,2*	2,7±0,4	75,7±2,4	2,6±0,3
CD4⁺	37,5±1,1*	1,3±0,3	42,1±1,5*	1,9±0,4	42,3±1,7	1,6±0,2
CD8⁺	26,6±1,1*	0,8±0,2	30,8±0,8	1,2±0,2	29,1±1,0	1,1±0,1
CD4/CD8	1,4±0,1		1,4±0,2		1,5±0,3	
CD16⁺	19,3±1,4*	0,40±0,03*	18,2±1,3	0,38±0,04	14,9±1,3	0,32±0,03
CD19⁺	18,1±1,1*	0,62±0,03	16,5±1,1	0,58±0,04	14,3±1,3	0,53±0,04
IgA, г/л	-	1,03±0,14	-	1,22±0,02	-	1,32±0,11
IgM, г/л	-	1,11±0,04	-	1,12±0,03	-	1,13±0,04
IgG, г/л	-	8,80±0,4*	-	10,5±0,3*	-	10,35±0,6
IgE, кЕ/л	-	43±2,0*	-	34±2,0*	-	37±2,1

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Наряду с этими показателями выявлено увеличение общего количества лейкоцитов, процентного содержания CD19⁺- и CD16⁺-лимфоцитов по

сравнению с группой контроля. Концентрации Ig A, M и G были ниже контрольных, уровень IgE повышен. На фоне лечения наметилась тенденция к нормализации измененных иммунологических показателей.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у детей, получавших комбинированное лечение, произошла нормализация показателей интерферонового статуса (снижение уровня сывороточного ИФН, повышение резервной способности клеток к синтезу ИФН- α и ИФН- γ), как и в других группах, что указывает на противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую и иммуномодулирующую эффективность препаратов.

Максимальный ответ выработки ИФН был достигнут на фоне комбинированной терапии изопринозином в сочетании с полиоксидонием, ацикловиром с изопринозином в сочетании с лазерной терапией.

Динамика показателей интерферонового статуса на фоне лечения представлена в таблице 6.13.

Таблица 6.13. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (4 группа)

Показатели	Возраст детей с папилломатозом гортани, 4 - 6 лет (n=14)		Возраст практически здоровых детей, 4 - 6 лет (n=5), p_3
	до лечения, p_1 ($p_1 - p_3$)	после лечения, p_2 ($p_1 - p_2$)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	8,1 \pm 1,1	7,8 \pm 1,1	7,2 \pm 1,1
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,8 \pm 0,1	1,8 \pm 0,2	2,0 \pm 0,1
альфа-ИФН, (Ед/мл)	260,3 \pm 26,4*	299,9 \pm 26,6	340,9 \pm 32,2
гамма-ИФН, (Ед/мл)	41,9 \pm 6,1*	50,3 \pm 6,2	61,3 \pm 8,5

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

У 7 пациентов (мальчиков - 4, девочек - 3) в биоптате обнаружен ВПЧ 6 типа. У 5 пациентов (мальчиков - 3, девочек - 2) верифицировались ВПЧ 11 типа, у 4

(мальчиков - 2, девочек - 2) - ВПЧ 6 и 11 типов.

В связи с тем, что заболевание сопровождается иммунным дисбалансом, дисфункцией гуморального звена иммунотерапия использовалась в комплексе с хирургическим лечением и подбиралась после иммунологического обследования ребенка и изучения интерферонового статуса, что и было доказано положительным эффектом после лечения.

6.5. Сравнительная оценка эффективности лечения, включающего удаление папиллом с лечением циклоферона и полиоксидонием в сочетании с гелий-неоновым лазером (5 группа)

В пятую группу вошли 15 детей в возрасте от 7 до 9 лет (мальчиков - 10, девочек - 5). Эндоларингеальная хирургия сочеталась с приемом циклоферона и полиоксидония на фоне лазерной терапии.

Жалобы на изменение голоса различной степени выраженности предъявляли 15 пациентов. В 12 случаях (мальчиков - 8, девочек - 4) голос был тихий и слабый, в 3 случаях (мальчиков - 2, девочек - 1) наблюдалась афония (отсутствие голоса). Одышка при физической нагрузке беспокоила 12 детей (мальчиков - 8, девочек - 4), одышка в покое отмечена у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1). Периодический кашель наблюдался у 6 детей (мальчиков - 4, девочек - 2), ощущение инородного тела в горле - у 5 (мальчиков - 3, девочек - 2), поперхивание при еде - у 4 (мальчиков и девочек по 2 чел.) (рисунок 6.15).

В семилетнем возрасте ПГ развился у 6 (мальчиков и девочек, по 3 ребенка), в восьмилетнем - у 5 (мальчиков - 4, девочек - 1), в девятилетнем - 4 (мальчиков - 3, девочек - 1).

Первичный ПГ диагностирован у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), рецидивирующий - у 8 (мальчиков - 6, девочек - 2). Ограниченная форма первичного ПГ установлена у 3 (у двух мальчиков и у одной девочки), распространенная форма патологии наблюдалась у 2 детей (по одному наблюдению среди мальчиков и девочек), обтурирующая форма патологии

наблюдалась также у 2 детей (по одному наблюдению среди мальчиков и девочек).

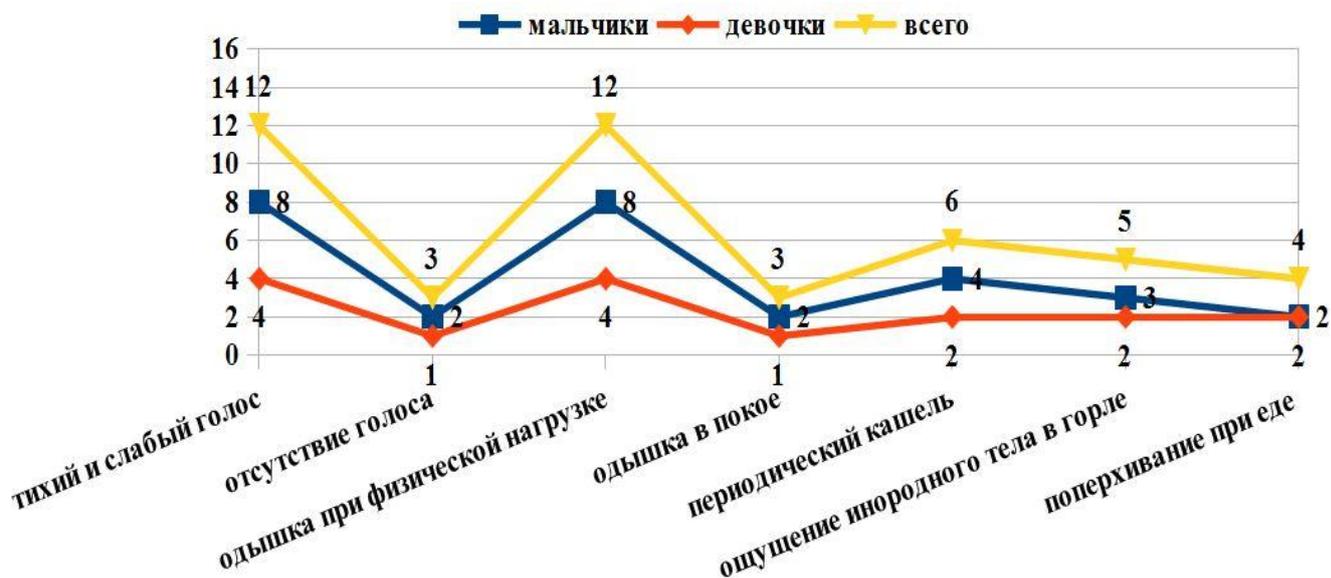


Рисунок 6.15. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

При рецидивирующем варианте заболевания ограниченная форма наблюдалась у 4 детей (у трех мальчиков и у одной девочки), распространенная форма патологии наблюдалась у 3 детей (у двух мальчиков и у одной девочки), обтурирующая - у 1 пациента (мальчиков - 1). Распределение детей ПГ по форме заболевания представлено на рисунке 6.16.

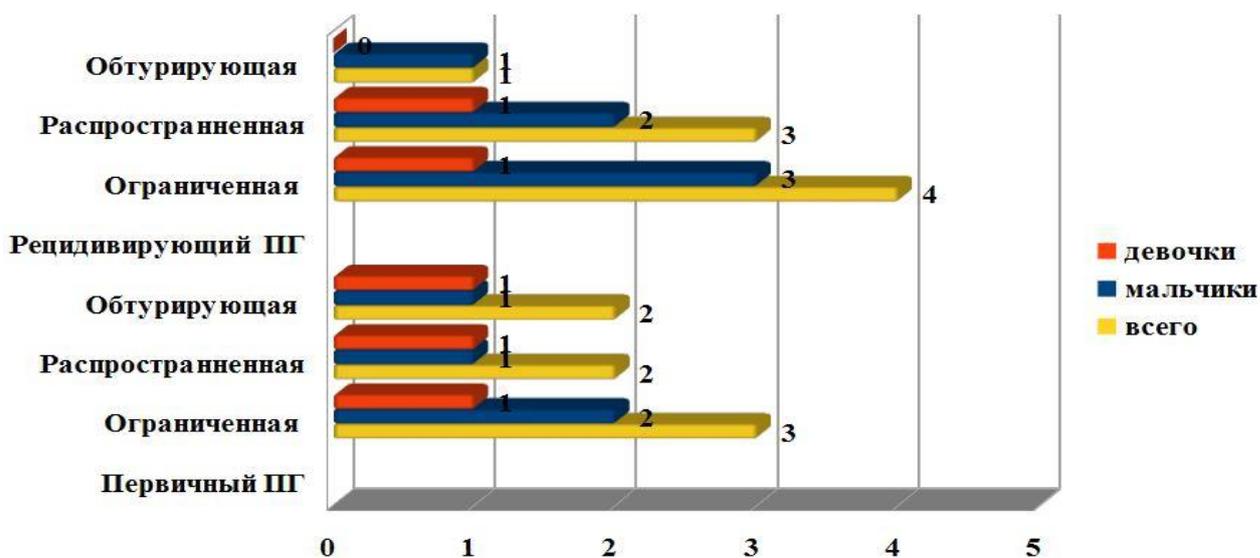
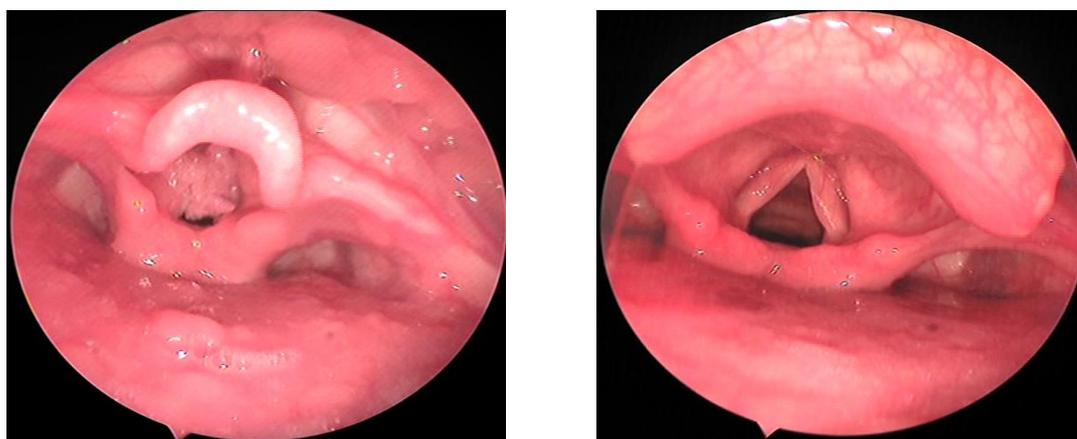


Рисунок 6.16. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

В 7 случаях диагноз ПГ был установлен при обращении к врачу по поводу охриплости голоса и появления одышки при физической нагрузке, дети не проходили лечения в амбулаторных условиях. В 8 случаях до госпитализации в детское оториноларингологическое отделение, пациенты проходили курс амбулаторной терапии (антибиотики, ингаляции с глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами, вливание в гортань масел, антисептиков и глюкокортикостероидов). После проведенной терапии часть детей отметили положительную динамику.

Под общей анестезией с ВЧ ИВЛ методом инъекции кислорода произведено эндоларингеальное удаление папиллом. Во время операции мы строго придерживались принципа щадящего удаления папиллом. Кровотечение при удалении папиллом было умеренным, останавливали сухими шариками. Непосредственные результаты инструментального эндоларингеального удаления папиллом были вполне удовлетворительными. Вид операционного поля через клинок ларингоскопа при ВЧ ИВЛ представлен на рисунке 6.17.



а) до операции

б) ч\з 2 мес. после операции

Рисунок 6.17. - Вид операционного поля через клинок ларингоскопа

Начиная со следующего дня после операции, дети получали циклоферон внутрь, по схеме, и суппозитории полиоксидония в сочетании с курсом низкоинтенсивной лазерной терапии гелий-неоновым лазером.

Циклоферон, как мы упоминали ранее, обладает противовирусным действием. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций. Препарат назначали внутрь 1 раз в сутки за 30 мин до еды, по 2 таблетки (300 мг.) на прием 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 сутки. Курс

лечения 14 таблеток. Повторный курс проводился через 3 недели после окончания первого курса. Препарат принимался в той же дозировке 1, 2, 4, 6, 8 сутки. При рецидивах его назначали по аналогичной схеме.

Также в комплексном лечении данных больных нами использовался полиоксидоний. Данный препарат назначался ректально по 6 мг 1 раз в сутки. На курс лечения 10 свечей. Для профилактики суппозитории полиоксидония 6 мг назначали через день. Курс - 10 суппозиторий, повторный курс - спустя 3 мес. При рецидивах заболевания циклоферон назначали ежедневно в сочетании с полиоксидонием и лазерной терапией низкоинтенсивным гелий-неоновым лазером, по указанной выше схеме (стр. 171).

При контрольном осмотре через сутки отмечался умеренный отек послеоперационного поля, отложение фибрина, участки кровоизлияния в местах удаления папиллом. В течение суток пациентам был рекомендован голосовой покой. При осмотре через 5 дней наблюдалась положительная динамика, послеоперационное поле очищалось от фибринозного налета, слизистая гортани приобретала розовую окраску. У детей исчезали жалобы на кашель и одышку. Пациентов выписывали из стационара на 5 - 6 сутки после операции, но продолжали амбулаторное наблюдение. Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений. На 10 день после операции восстановление голоса отмечено у 9 детей (мальчиков - 6, девочек - 3). К концу окончания курса комплексной терапии голос восстановился полностью и стал таким же, каким он был до болезни у всех детей этой группы. Кашля, одышки, поперхивания не было ни у одного пациента.

Из 15 пациентов, получивших данное лечение, 8 (мальчиков - 5, девочек - 3) находятся в ремиссии за весь период наблюдения (до 10 лет). Рецидив папилломы выявлен у 7 больных (мальчиков - 5, девочек - 2) в сроки наблюдения от 1 года и более. Все больные, которым потребовалось повторное хирургическое вмешательство, страдали ГЭРБ, гастритом, пищевой аллергией. Из них дважды оперированы 5 детей (мальчиков - 4, девочек - 1), трижды - 2 (мальчиков и девочек по 1 ребенку).

У 8 пациентов, которым потребовалось однократно оперативное вмешательство, папилломы располагались на правой (мальчиков и девочек по 1

чел.) и левой (мальчиков - 2) голосовых складках, в передней комиссуре (мальчиков - 2, девочек - 1), на обеих голосовых складках и передней комиссуре (девочек - 1).

У дважды (мальчиков - 2, девочек - 1) оперированных детей, с изначальной локализацией папиллом в вестибулярном и подголосовом отделах (2 мальчиков), при рецидиве через 11 мес. папилломы визуализировались в вестибулярном и подголосовом отделах, а при повторном вмешательстве через 2 года 11 мес. - обнаружены только в вестибулярном отделе, у пациентки (девочек - 1) с папилломами на обеих голосовых складках и передней комиссуре при рецидиве через 11 мес. папилломы обнаружены на голосовых складках, а через 2 года 11 мес. только в области передней комиссуры. Из дважды оперированных детей с начальной локализацией папиллом на голосовых складках, передней комиссуре и вестибулярном отделе - у 1 пациента (мальчик), на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия - также у 1 пациента (мальчиков - 1), при рецидиве через 12 мес. папилломы располагались на передней комиссуре и в вестибулярном отделе, а через 2 года 11 мес. обнаружены только на голосовых складках, у другого пациента (мальчиков - 1) при рецидиве спустя 12 мес. папилломы были удалены с гортанных желудочков и складок преддверия, а через 2 года 5 мес. - только с передней 2/3 голосовых складок.

У 2 больных (мальчиков и девочек по 1 чел.), которым выполнено хирургическое вмешательство трижды за период наблюдения, изначально определялась распространенная локализация папиллом (голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия) - у 1 мальчика и (голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки) - у 1 девочки, при повторных рецидивах через 12 мес. папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, при рецидиве через 2 года 4 мес. папилломы были видны на гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках, при рецидиве через 3 года 7 мес. были обнаружены только на голосовых складках с переходом на переднюю комиссуру и в гортанных желудочках.

Редко рецидивирующий ПГ встречался в 8 случаях (мальчиков - 5, девочек - 3), часто рецидивирующий - у 5 (мальчиков - 4, девочек - 1) и очень часто рецидивирующий - у 3 детей (мальчиков и девочек по 1 ребенку).

Хорошие результаты лечения после первого курса лечения получены у 8 детей (мальчиков - 5, девочек - 3), удовлетворительные - у 5 (мальчиков - 4, девочек - 1), неудовлетворительные - у 2 (мальчиков и девочек по 1 чел.). Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,3$ мес. Всего проведено 33 операции. В среднем, по 2,2 операции у больного. При использовании повторных курсов лечения сроки ремиссии удлинялись.

При исследовании функции внешнего дыхания выявлены признаки обструктивного типа нарушения вентиляции легких, связанные с нарушением прохождения воздушного потока через дыхательные пути. Снижены показатели, отражающие обструктивный тип нарушения вентиляции. После лечения отмечено улучшение вентиляционной функции легких.

После проведения комбинированного лечения наметилась положительная динамика в гистологической и цитологической картине. Наблюдалась тенденция к снижению митотической активности клеток папиллом, склерозирование и уменьшение васкуляризации стромы, что свидетельствует о замедлении роста папиллом.

У 7 детей (мальчиков - 3, девочек - 4) верифицировали ВПЧ 6 типа, у 5 (мальчиков - 4, девочек - 1) - ВПЧ 11 типа и у 3 (мальчиков - 3) - ВПЧ 6 + ВПЧ 11 типов в операционном материале. В ходе исследования удалось провести параллели между полученными результатами и клиническим течением РРП. У детей, инфицированных ВПЧ - 11 и ассоциацией ВПЧ - 6 с ВПЧ - 11 заболевание протекало тяжелее. В группе больных со стойкой клинической ремиссией констатирована эрадикация вируса.

Проведенные исследования показали, что у детей с ПГ отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+ и CD8+- лимфоцитов), иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), в отличие от контрольной группы. Так, до лечения содержание CD3+-лимфоцитов составило $69,3 \pm 2,5\%$ и

2,1±0,1x10⁹/л, p<0,05, в контроле 76,1±2,3% и 2,6±0,2x10⁹/л; CD4+лимфоцитов - 37,9±1,5%, p<0,05 и 1,4±0,1x10⁹/л, в группе сравнения - 42,5± 1,8% и 1,6±0,2 x10⁹/л; CD8+-лимфоцитов - 27,9±1,0% и 0,8±0,1x10⁹/л, p<0,05, в контроле - 25,9±1,0% и 1,1±0,1x10⁹/л. Отмечено снижение ИРИ. После проведенной комплексной терапии эти показатели повышались. Кроме вышеописанных изменений, в группе обследованных пациентов выявлено более высокое содержание CD16+-клеток до (18,9±1,2,% и 0,39±0,02x10⁹/л, p<0,05) и после лечения (16,9±1,4,% и 0,38±0,01 x10⁹/л), по сравнению со здоровыми лицами (14,9±1,3% и 0,32±0,03x10⁹/л). Также происходило снижение показателей CD19+-лимфоцитов, по сравнению с контролем, и повышение уровня Ig A и G после лечения. Наметилась тенденция к снижению содержания Ig E. Проведенные исследования позволяют рассматривать выявляемые изменения скорее как проявления активации Т-клеточного звена иммунитета (таблица 6.15).

Таблица 6.15. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (5 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 7 - 9 лет (n=15)				Возраст практически здоровых детей, 7 - 9 лет (n=5), p ₃	
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)			
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л
Лейкоциты		8,3±0,51		7,9±0,24	-	7,5±0,50
Лимфоциты	45,5± 2,2	3,1±0,2	46,2±2,4	3,5±0,2	43,3±2,1	2,7±0,3
CD3+	69,3±2,5*	2,1±0,1*	76,9±2,1*	2,8±0,3*	76,1±2,3	2,6±0,2
CD4+	37,9±1,5*	1,4±0,1	43,4±1,9*	2,5±0,3*	42,5±1,8	1,6±0,2
CD8+	27,9±1,0	0,8±0,1	31,5±1,2*	1,3±0,2*	25,9±1,0	1,1±0,1
CD4/CD8	1,4±0,1		1,4±0,2		1,6±0,3	
CD16+	18,9±1,2*	0,39±0,02*	16,9±1,4	0,38±0,01	14,9±1,3	0,32±0,03
CD19+	19,1±1,2*	0,65±0,05*	15,8±1,2*	0,59±0,03	14,3±1,3	0,53±0,04
IgA, г/л	-	1,03±0,04*	-	1,15±0,03*	-	1,32±0,11
IgM, г/л	-	1,15±0,06*	-	1,16±0,03	-	1,02±0,04

IgG, г/л	-	8,80±0,4*	-	10,5±0,4	-	10,35±0,6
IgE, кЕ/л	-	43±2,2*	-	36±2,2*	-	36±2,1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Таким образом, при папилломатозе гортани у детей, независимо от характера поражения, наблюдаются изменения иммунологических показателей, которые имеют как однонаправленный характер, так и отличительные особенности в каждой группе больных детей.

При исследовании интерферонового статуса было установлено, что в острой фазе течения заболевания наблюдалось увеличение содержания ИФН в крови, а по мере увеличения длительности заболевания наблюдалось его уменьшение. По всей видимости, это может быть обусловлено тем, что на стадии клинических проявлений данной патологии происходит активация иммунных сил организма, то есть при вирусном поражении происходит увеличение концентрации сывороточного ИФН в крови, но при этом во время стихания патологического процесса и в результате его перехода в хроническую форму наблюдается уменьшение содержания ИФН в крови. Не было установлено наличие связи между тяжестью патологии и содержанием ИФН в крови у пациентов данной группы. Показатели ИФН в крови у пациентов с ПГ при сравнении с нормой были повышенными, но не имели статистической значимости. Основные изменения наблюдались в синтезе ИФН- α и ИФН- γ (таблица 6.16).

Таблица 6.16. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (5 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 7 - 9 лет (n=15)		Возраст практически здоровых детей, 7 - 9 лет (n=5), p_3
	до лечения, p_1 ($p_1 - p_3$)	после лечения, p_2 ($p_1 - p_2$)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	10,7±1,2	8,3±1,3	7,2±1,3

Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,9±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2
альфа-ИФН, (Ед/мл)	246,8±27,5*	346,2±28,9*	349,9±31,3
гамма-ИФН, (Ед/мл)	42,3±6,1*	60,4±6,3*	63,5±8,2

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Так, показатели ИФН- α составили в среднем $246,8 \pm 27,5$ Ед/мл, что оказалось ниже таковых показателей у здоровых детей, где этот показатель составлял в среднем $349,9 \pm 31,3$ Ед/мл ($p < 0,05$). Показатели ИФН- γ в группе детей с ПГ составили $42,3 \pm 6,1$ Ед/мл, тогда как в контрольной группе детей этот показатель составил $63,5 \pm 8,2$ Ед/мл ($p < 0,05$). После проведенной терапии наблюдалось значительное увеличение данных показателей.

Таким образом, применение циклоферона с полиоксидонием в сочетании с лазерной терапией в качестве комбинированной терапии можно рекомендовать для лечения РРП в раннем послеоперационном периоде.

В связи с вышеизложенными данными, наиболее оптимальным является применение комбинированного лечения рецидивирующих папиллом гортани с использованием не только препаратов, способствующих разрушению опухоли, но и противовирусных, антипролиферативных и иммуномодулирующих средств.

6.6. Оценка результатов лечения, сочетающее эндоларингеальное удаление папиллом с использованием гелий-неонового лазера с полиоксидонием и гроприносином® (6 группа)

Шестая группа (7 - 9 лет) состояла из 15 детей, из них мальчиков - 10, девочек - 5. Комбинированное лечение включало эндоларингеальное удаление папиллом с использованием гелий-неонового лазера и полиоксидония с гроприносином®.

Основной жалобой у 15 детей была охриплость голоса. Тихий и слабый голос встречался у 7 мальчиков и 5 девочек. Афония наблюдалась у 3 мальчиков. Одышка беспокоила 15 пациентов, из них при физической нагрузке 12 детей

(мальчиков - 7, девочек - 5), в покое - 3 (мальчиков - 3). Кашель наблюдался у 3 мальчиков и 2 девочек, ощущение инородного тела в горле - у 3 мальчиков и 1 девочки, поперхивание при еде - у 1 мальчика и у 1 девочки (рисунок 6.18).



Рисунок 6.18. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

Проведен анализ возраста заболеваемости. В возрасте 7 лет ПГ возник у 3 мальчиков и 3 девочек, в 8 лет - у 3 мальчиков и 1 девочки, в 9 лет - у 4 мальчиков и 1 девочки.

Первичный ПГ диагностирован у 6 детей (мальчиков и девочек по 3 чел.), рецидивирующий - у 9 (мальчиков - 7, девочек - 2). Ограниченная форма первичного ПГ встречалась у 2 мальчиков и 1 девочки, распространенная - у 1 мальчика и 1 девочки, обтурирующая - у 1 девочки. У детей с рецидивирующей формой ограниченная форма наблюдалась у 4 мальчиков и 1 девочки, распространенная - у 2 мальчиков и у 1 девочки, обтурирующая - у 1 мальчика (рисунок 6.19).

Эндоларингеальное удаление папиллом осуществляли с применением струйного (инъекционного) метода ИВЛ, которая проводилась без интубации трахеи, что позволило обеспечить проведение хирургического вмешательства с более полной визуализацией операционного поля. В ходе хирургического вмешательства не отмечалось развитие осложнений, включая кровотечения.

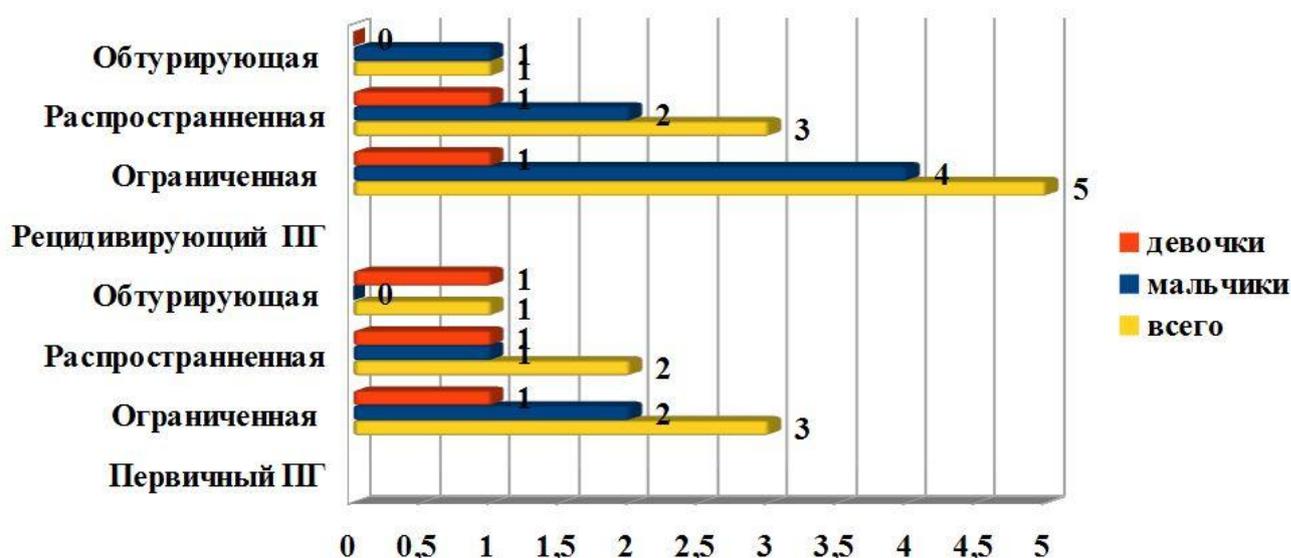


Рисунок 6.19. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

Осмотр гортани осуществлялся ежедневно в период пребывания детей в стационаре, затем в амбулаторных условиях при посещении врача. Начиная со следующего дня после операции, дети получали полиоксидоний с гроприносином® в сочетании с применением гелий-неонового лазера эндоларингеально и на биологически активные точки (см стр. 171).

Гроприносин® (инозин пранобекс) - синтетическое производное пурина. Данный препарат обладает иммуностимулирующим и противовирусным эффектом, способствует восстановлению функции лимфоцитарных клеток на фоне сниженного иммунитета, приводит к усилению процессов бластогенеза в моноцитарных клетках, повышает активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, а также стимулирует активность Т-супрессоров и Т-хелперов, увеличивает синтез Ig G и гамма-ИФН.

Гроприносин® применялся в дозировках по 250 мг трехкратно в сутки на протяжении 2-х недель в комбинации с полиоксидонием, которых назначался ректально в виде свечей в дозировке по 6 мг однократно в день. На курс лечения - 10 свечей. К лечению добавлена лазерная терапия. Данное лечение проводили курсами по 14 дней с интервалом в 1 месяц. Побочных реакций во время терапии не было.

Течение регенеративного процесса после хирургического вмешательства во многом также зависело и от индивидуальных особенностей больного, а также от наличия сопутствующих заболеваний. На 2 сутки после операции наблюдался реактивный отек и кровоизлияние в области послеоперационной раны, развитие которых прогрессировало к 3 суткам после хирургического вмешательства с появлением фибриновой пленки на послеоперационной поверхности. К 4 - 5 суткам реактивные воспалительные явления на фоне проводимой терапии уменьшались, оставалась небольшая пастозность в области голосовых складок, послеоперационное поле очищалось от фибрина. У детей исчезали жалобы на кашель и одышку. Пациентов выписывали на 5-6 день после хирургического лечения для дальнейшего амбулаторного контроля. К 7-м суткам после хирургического вмешательства у 10 пациентов (у 6 мальчиков и у 4-х девочек) наблюдалось восстановление голоса. К концу окончания курса комплексной терапии голос у данных пациентов восстанавливался полностью и становился таким, каким он являлся до развития патологии. Из 15 пациентов, получивших курс лечения, у 7 (мальчиков - 4, девочек - 3), оперированных однократно, наблюдалась ремиссия за период наблюдения. Рецидив папиллом выявлен у 8 больных (мальчиков - 6, девочек - 2) в сроки наблюдения от 1 года до 5 лет и более.

У 7 пациентов, оперированных однократно, папилломы располагались на правой и левой голосовой складках у 4 мальчиков и 1 девочки, на голосовых складках, передней комиссуре и в вестибулярном отделе - у 2 девочек. У 6 пациентов, оперированных дважды, изначально папилломы располагались в области передней комиссуры у 2 мальчиков и у 1 девочки, в вестибулярном и подголосовом отделах - у 1 мальчика, на голосовых складках и передней комиссуре - у 2 мальчиков, при повторном хирургическом вмешательстве через 12 мес. папилломы были обнаружены в вестибулярном и подголосовом отделах у 1 мальчика, на передней комиссуре - у 2 мальчиков и 1 девочки, на голосовой складке - у 2 мальчиков, при рецидиве через 2 года 7 мес. локализовались только на голосовых складках - у 2 мальчиков, на передней комиссуре - у 1 мальчика и у

1, девочки, в подголосовом отделе у 2 мальчиков. При рецидиве заболевания назначался повторный курс комбинированного лечения. У 1 мальчика и у 1 девочки, оперированных трижды, изначально папилломы были видны на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах, черпалонадгортанных складках. При повторных рецидивах через 1 год 1 мес. у 1 больного папилломатозные образования обнаружены на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, при рецидиве через 2 года 4 мес. и 3 года 6 мес. локализовались только на складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, при хирургическом вмешательстве у 1 девочки через 11 мес., 2 года 3 мес. и 3 года 8 мес. папилломы располагались лишь на голосовых складках с переходом на переднюю комиссуру и в гортанных желудочках (таблица 6.17), что свидетельствует о положительном эффекте проводимого комбинированного лечения.

Таблица 6.17. - Локализация папиллом у детей папилломатозом гортани до лечения

Локализация папиллом	Первичный ПГ (n=6)						Рецидивирующий ПГ (n=9)					
	ограниченный		распространенный		обтурирующий		ограниченный		распространенный		обтурирующий	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
На правой голосовой складке	1						1					
На левой голосовой складке	1						1	1				
В области передней комиссуры		1					2					
В вестибулярном и подголосовом отделах									1			
Обе голосовые складки и передняя комиссура			1						1			
Голосовые складки, передняя комиссура и вестибулярный отдел				1						1		

Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия												
Голосовые складки, гортанные желудочки, складки преддверия, гортанная поверхность надгортанника, черпаловидные хрящи, черпало-надгортанные складки					1						1	
Подскладковое пространство и трахея												

При ларинго- и фиброларингоскопии у 8 детей папилломы имели мелкозернистую поверхность розовато-красного цвета на короткой тонкой ножке, - у 7 вид цветной капусты розоватого цвета на длинной ножке. На рисунке 6.20. представлена ларингоскопическая картина гортани при фиброларингоскопии.



Рисунок 6.20. - Ларингоскопическая картина гортани при фиброларингоскопии

Частое рецидивирование при распространенной и обтурирующей формах ПГ, по всей вероятности, связано с большой площадью поражения. Всем детям с рецидивом папилломатоза были продолжены повторные курсы комбинированного лечения.

Хорошие результаты после первого курса лечения получены у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3), наблюдалась стойкая ремиссия заболевания, удовлетворительные – у 6 (мальчиков - 5, девочек - 1) и неудовлетворительные - 2 пациентов (мальчиков и девочек по 1 чел.). Межрецидивный период равнялся

12±0,5 мес. За период наблюдения проведено 33 хирургических вмешательства по удалению папилломатозных образований, что в среднем составляло 2,2 операции на 1 пациента.

Наряду с вышеуказанным лечением детям проводили комплекс дыхательных и голосовых упражнений для восстановления голосовой функции. Фонопедические упражнения и психотерапии играли важную роль в реабилитации пациентов в послеоперационном периоде.

Редко рецидивирующая ПГ встречалась в 7 случаях (у четырех мальчиков и у трёх девочек), часто рецидивирующая форма патологии была отмечена у 6 детей (у пяти мальчиков и у одной девочки), очень часто рецидивирующая форма патологии наблюдалась у 2 детей (по одному случаю среди мальчиков и девочек).

При цитологическом исследовании в мазках обнаружены клетки многослойного плоского эпителия промежуточного типа с увеличенными ядрами и обширной околядерной зоной просветления за счёт дегенеративных изменений и некроза разрушенных цитоплазматических органелл. После проведенного лечения выявлена положительная динамика.

Помимо гистологического исследования проводилась ПЦР-диагностика удаленных папиллом. В результате исследования ВПЧ 6 типа обнаружены у 4 мальчиков и у 4 девочек, ВПЧ 11 типа - у 2 мальчиков и у 2 девочек, ВПЧ 6 и 11 типов - у 2 мальчиков.

Отмечен дефицит Т-лимфоцитов, за счет снижения содержания CD3+, CD4+, CD8+-лимфоцитов. Наряду с супрессией Т-клеточного звена иммунитета, отмечалось достоверное повышение числа CD16+ и CD19+-клеток. Было обнаружено, что в данной возрастной группе пациентов с папилломатозом гортани независимо от формы патологии отмечалось уменьшение показателей IgA и IgG и увеличение показателей IgM и IgE.

У детей с ПГ до лечения уровни CD3+ (69,6±2,4% и 2,1±0,1x10⁹/л, p<0,05), в контроле - 76,1±2,3% и 2,6±0,2x10⁹/л, CD4+ (37,7±1,4%, p<0,05 и 1,5±0,1x10⁹/л), в контроле - 42,5±1,8% и 1,6±0,2 и CD8+ (27,9±1,0% и 0,8±0,1x10⁹/л), в контроле - 25,9±1,0% и 1,1±0,1x10⁹/л были ниже аналогичных показателей в контрольной группы. После лечения эти показатели достоверно увеличились и составили соответственно: 76,5±2,2% и 2,8±0,3x10⁹/л, p<0,05; 43,3±1,8% и 2,4±0,3x10⁹/л,

$p < 0,05$; $31,7 \pm 1,2\%$ и $1,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. Наметилась тенденция к снижению CD16+-лимфоцитов до $16,7 \pm 1,5\%$ и $0,39 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ и CD19+-лимфоцитов до лечения $15,7 \pm 1,2\%$ и $0,58 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$. Содержание Ig A и G несколько повысилось, титр Ig E снизился (таблица 6.18).

Таблица 6.18. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (6 группа)

Показатели	Возраст детей с папилломатозом гортани, 7 - 9 лет (n=14)				Возраст практически здоровых детей, 7 - 9 лет (n=5), p ₃	
	до лечения, p ₁ (p ₁ - p ₃)		после лечения, p ₂ (p ₁ - p ₂)		%	абс, 10 ⁹ /л
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л		
Лейкоциты		8,2±0,52		7,8±0,25	-	7,5±0,50
Лимфоциты	45,8± 2,1	3,2±0,1	46,7±2,3	3,5±0,3	43,3±2,1	2,7±0,3
CD3+	69,6±2,4*	2,1±0,1*	76,5±2,2*	2,8±0,3*	76,1±2,3	2,6±0,2
CD4+	37,7±1,4*	1,5±0,1	43,3±1,8*	2,4±0,3*	42,5±1,8	1,6±0,2
CD8+	27,9±1,0	0,8±0,1	31,7±1,2*	1,3±0,2*	25,9±1,0	1,1±0,1
CD4/CD8	1,4±0,1		1,4±0,2		1,6±0,3	
CD16+	18,7±1,3*	0,38±0,02*	16,7±1,5	0,39±0,02	14,9±1,3	0,32±0,03
CD19+	19,2±1,2*	0,64±0,05*	15,7±1,2*	0,58±0,03	14,3±1,3	0,53±0,04
IgA, г/л	-	1,03±0,04*	-	1,15±0,03*	-	1,32±0,11
IgM, г/л	-	1,15±0,06*	-	1,16±0,03	-	1,02±0,04
IgG, г/л	-	8,80±0,4*	-	10,5±0,4*	-	10,35±0,6
IgE, кЕ/л	-	43±2,2*	-	36±2,2	-	36±2,1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Как показало проведенное исследование, лечение с применением противовирусных и иммуностимулирующих средств оказывает положительное воздействие на показатели иммунного статуса, способствуя их нормализации и активации защитных свойств организма.

Большое значение при исследовании состояния противовирусной защиты имеет изучение показателей уровня содержания интерферонов, однако, при изучении литературных данных встречались единичные и неполные сведения о результатах подобных исследований у больных с ПГ.

Нами было установлено, что показатели содержания ИФН в крови у пациентов с ПГ оказались несколько увеличенными при сопоставлении с таковыми показателями в контрольной группе, но при этом данные различия не имели статистическую значимость ($p > 0,05$). После проведенной терапии наблюдалось некоторое уменьшение показателей содержания ИФН в крови с $10,6 \pm 1,2$ Ед/мл до $8,1 \pm 1,3$ Ед/мл. Спонтанный ИФН был в пределах нормы. В результате проведенного лечения произошло повышение резервных возможностей синтеза интерферонов: ИФН- α с $248,5 \pm 27,5$ Ед/мл до $346,1 \pm 28,9$ Ед/мл ($p < 0,05$), а показатели интерферона гамма увеличились с $43,3 \pm 6,1$ до $61,4 \pm 6,2$ Ед/мл ($p < 0,05$) (таблица 6.19).

Таблица 6.19. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (6 группа)

Показатели	Возраст детей с папилломатозом гортани, 7 - 9 лет (n=14)		Возраст практически здоровых детей, 7 - 9 лет (n=5), p_3
	до лечения, p_1 ($p_1 - p_3$)	после лечения, p_2 ($p_1 - p_2$)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	$10,6 \pm 1,2$	$8,1 \pm 1,3$	$7,2 \pm 1,3$
Спонтанный ИФН, Ед/мл	$1,8 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
альфа-ИФН, (Ед/мл)	$248,5 \pm 27,5^*$	$346,1 \pm 28,9^*$	$349,9 \pm 31,3$
гамма-ИФН, (Ед/мл)	$43,3 \pm 6,1^*$	$61,4 \pm 6,2^*$	$63,5 \pm 8,2$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

Проведенные исследования позволили выявить особенности повышения содержания сывороточного ИФН. Оказалось, что в остром периоде содержание сывороточного ИФН повышается, а в период хронизации процесса несколько

спадает. По всей видимости, это обусловлено тем, что в острой фазе течения патологического процесса у больных с ПГ происходит увеличение активности иммунных сил организма в качестве ответной реакции на вирусное поражение, в результате чего происходит увеличение концентрации ИФН в крови больного.

До лечения отмечалось снижение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, МОС₂₅ - 75. Снижение данных показателей свидетельствует об обструктивном характере повреждения воздухоносных путей у детей с ПГ. В результате терапии достигнуты положительные изменения со стороны таких показателей, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, которые свидетельствовали о снижении в гортани аэродинамического сопротивления вследствие иссечения папилломатозных образований.

Таким образом, проведенное лечение привело к нормализации большинства измененных показателей иммунологической реактивности, интерферонового статуса, улучшению и/или полному восстановлению голосовой и дыхательной функций у больных с папилломатозом гортани. Было установлено, что в результате применения предлагаемого нами способа противорецидивного лечения больных с ПГ, у них наблюдалось увеличение продолжительности периода ремиссии при сравнении с таковыми показателями после предыдущих методов лечения, что свидетельствует об эффективности данного способа. Кроме снижения показателей частоты рецидивов заболевания (увеличение длительности ремиссий) наблюдались и положительные изменения со стороны показателей интерферонового и иммунного статуса.

6.7 Результаты комплексной терапии, сочетающей эндоларингеальное удаление папиллом с применением гелий-неонового лазера, кагоцела и гроприносина® (7 группа)

Седьмая группа была укомплектована из детей 10 - 12 и 13 - 15 лет из-за их небольшого количества - 13 чел. (мальчиков - 7 человек, девочек - 6). Лечение включало эндоларингеальное удаление с применением гелий-неонового лазера, кагоцела и гроприносина®.

Основными жалобами у 13 больных из 7 группы являлись нарушения голосовой функции (появление охриплости, изменение голоса в результате голосовой нагрузки), при этом тихий и слабый голос наблюдался в 12 случаях (мальчиков и девочек по 6 чел), дисфония - в 1 случае (мальчиков - 1), появление одышка после физической нагрузки отмечалось у 12 детей (по 6 случаев среди мальчиков и девочек), наличие одышки в состоянии покоя не наблюдалось, наличие кашля отмечалось у 3 детей (у двоих мальчиков и у одной девочки), появление чувства наличия инородного тела в горле наблюдалось у 2 детей (по одному случаю среди мальчиков и девочек), появление поперхивания во время принятия пищи наблюдалось у 2 детей (по одному случаю среди мальчиков и девочек) (рисунок 6.21).

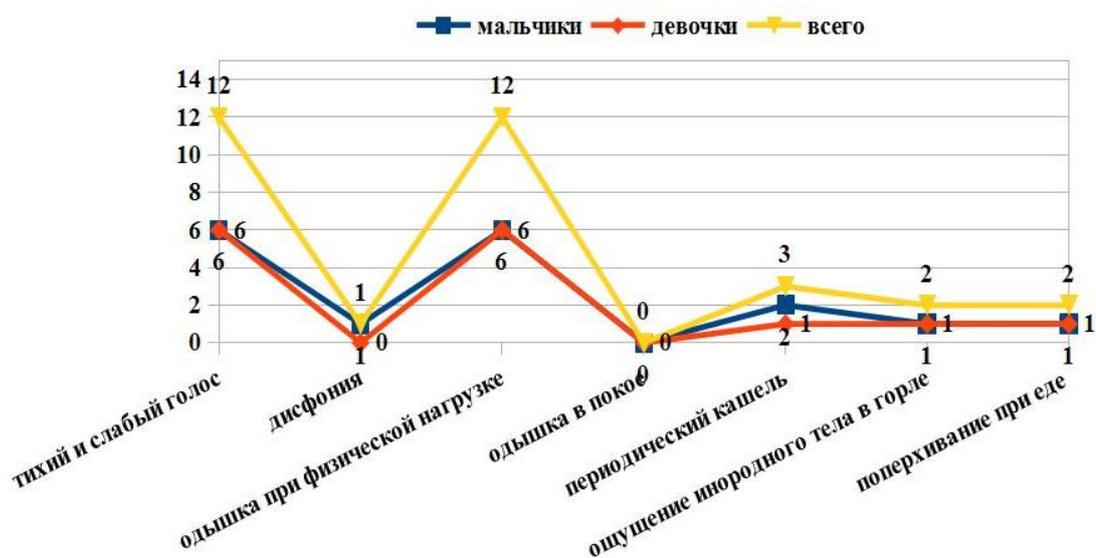


Рисунок 6.21. - Распределение детей с папилломатозом гортани по жалобам

Среди 10-летних детей наличие заболевания наблюдалось в 3 случаях (у двоих мальчиков и у одной девочки), среди 11-летних детей наличие заболевания было отмечено в 3 случаях (у одного мальчика и у двух девочек), среди 12-летних детей наличие заболевания было отмечено в 2-х случаях (по одному случаю среди мальчиков и девочек), среди 13-летних детей данная патология имела у двоих (по одному случаю среди мальчиков и девочек), среди 14-летних детей наличие заболевания отмечалось также в 2 случаях (по одному случаю среди мальчиков и

девочек), а среди 15-летних детей данная патология имелась только у одного мальчика.

Первичный ПГ обнаружен у 7 детей (мальчиков - 4, девочек - 3). Ограниченная форма ПГ выявлена у 4 детей (мальчиков - 2, девочек - 2), распространенная – у 3 (мальчиков - 2, девочек - 1), обтурирующая формы при первичном ПГ не обнаружена. У 6 детей (мальчиков и девочек по 3 чел.) в анамнезе имелись неоднократные оперативные вмешательства, проведенные в других лечебных учреждениях. Ограниченная форма установлена у 2 детей (мальчиков и девочек по 1 чел.), распространенная - у 3 (мальчиков - 1, девочек - 2), обтурирующая - 1 мальчика (рисунок 6.22).

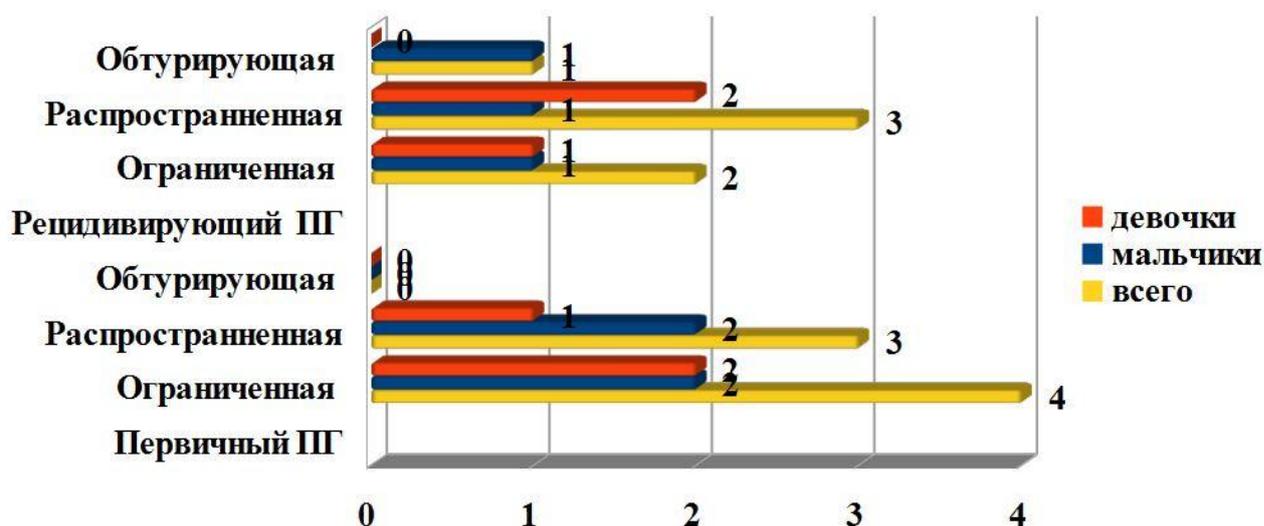


Рисунок 6.22. - Распределение детей с папилломатозом гортани по форме заболевания

В 7 случаях папилломы носили множественный характер, выявлено от 5 до 8 образований, в 6 случаях были видны единичные папилломы. При ларинго- и фиброларингоскопии папилломы имели вид цветной капусты розоватого цвета на длинной и/или короткой ножке.

Первый этап лечения заключался в эндоларингеальном удалении папиллом. На втором этапе больным назначали кагоцел, гроприносин® и лазерную терапию.

Кагоцел - иммуномодулирующий, противомикробный, противовирусный, препарат, который способствует усилению синтеза интерферонов почти во всех

клеточных популяциях, которые участвуют в противовирусной реакции организма: Т-клетках, В-клетках, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках.

Гроприносин® - препарат, обладающий иммуностимулирующим и противовирусным действиями.

Препараты являются аналогами. Лекарственные средства имеют разный состав, терапевтический эффект обусловлен разными действующими веществами. Медикаменты выпускаются разными производителями. Кагоцел - российской компанией «Ниармедик Фарма». Гроприносин® выпускает венгерская компания «Геден Рихтер». Кагоцел обладает более сильным иммуностимулирующим действием, более эффективен в качестве профилактического средства. Гроприносин® обладает более широким спектром действия. Применяется чаще в лечении вирусных инфекций. Учитывая вышеизложенное, в своей работе мы назначали оба препарата детям с ПГ.

После удаления папиллом, начиная со следующего дня, детям назначали кагоцел по одной таблетке трижды в сутки в течение первых двух суток, после чего он назначался по одной таблетке дважды в день в течение двух суток. Таким образом, общий курс лечения данным препаратом составил 4 суток - 10 таблеток, с перерывом на 5 дней, после чего курс лечения повторялся. Длительность курса профилактической терапии - 2 месяца с перерывами в 5 дней.

Гропринозин® назначали по 250 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней. Затем проводили еще 2 курса, каждый с интервалом в 1 месяц. Побочных реакций во время терапии не было.

Наряду с лекарственными средствами пациенты получали лазерную терапию низкоинтенсивным гелий-неоновым лазером. Также детям проводили комплекс дыхательных и голосовых упражнений для восстановления голосовой функции и психотерапию. У детей после операции исчезали жалобы на охриплость голоса, одышку и кашель. Послеоперационный период и эпителизация слизистой гортани во всех группах протекали идентично. В течение 12 мес. рецидива заболевания не было ни у одного пациента.

Повторное хирургическое вмешательство дважды потребовалось 5 пациентам с ПГ (мальчиков - 3, девочек - 2), трижды - 2 пациентам (мальчиков -

1, девочек - 1). Однократно оперировано 6 пациентов (мальчиков и девочек по 3 чел.).

У однократно оперированных детей (мальчиков - 3, девочек - 3) папилломы располагались на правой и левой голосовых складках.

Среди 5 больных, оперированных два раза, в двух случаях (у мальчиков) исходной локализацией папилломатозных образований являлись обе голосовые складки и передняя комиссура, у двоих девочек данные образования располагались в области голосовых складок, передней комиссуры и в вестибулярном отделе, ещё у одного мальчика папилломы располагались в области голосовых складок, гортанных желудочков и на складках преддверия. При повторных рецидивах через 12 мес. у детей с расположением папиллом на голосовых складках и передней комиссуры (мальчиков - 2) образования располагались на передней комиссуры, а при повторном развитии заболевания спустя 29 месяцев наличие папиллом обнаруживалось лишь на голосовой складке слева (в пределах передней трети). У двоих девочек во время проведения повторного хирургического вмешательства спустя 12 месяцев наличие папилломатозных образований было обнаружено в области голосовых складок и в области передней комиссуры, а через 2 года 4 мес. определялись только в вестибулярном отделе. У 1 пациента (мальчиков - 1), оперированного дважды, изначально папилломы были удалены с голосовых складок, гортанных желудочков и складок преддверия, при повторном хирургическом вмешательстве через 11 мес. папилломы визуализировались в гортанных желудочках и складках преддверия, при рецидиве через 2 года 5 мес. обнаружены только на правой голосовой складке в передней 2/3. У трижды оперированных детей (девочек - 1) изначально папилломы локализовались на голосовых складках, гортанных желудочках и складках преддверия, при повторных рецидивах через 11 мес. были видны на голосовых складках и гортанных желудочках, через 2 года 3 мес. располагались только на голосовых складках, а через 3 года 5 мес. обнаружены на гортанных желудочках и складках преддверия. У 1 пациента (мальчик), оперированного еще трижды за период наблюдения, первично папилломы располагались на голосовых складках, гортанных желудочках, складках преддверия, гортанной поверхности надгортанника, черпаловидных хрящах,

Со всеми пациентами в послеоперационном периоде проводились фонопедические упражнения и психотерапия, что способствовало сокращению сроков реабилитации.

Хорошие результаты лечения после первого курса лечения были отмечены у 6 пациентов (по три случая среди мальчиков и девочек), удовлетворительные результаты лечения наблюдались в 5 случаях (у трёх мальчиков и у двоих девочек), неудовлетворительные результаты были отмечены в 2 случаях (по одному случаю среди мальчиков и девочек). В данной группе проведено 29 операций, в среднем 2,2 операции на пациента. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,4$ мес. Отдаленные результаты наблюдались у всех 13 пациентов.

Редко рецидивирующий папилломатоз гортани встречался в 6 случаях (мальчиков - 3, девочек - 3), часто рецидивирующий ПГ - в 5 случаях (мальчиков - 3, девочек - 2), очень часто рецидивирующий ПГ - в 2 случаях (мальчиков - 1, девочек - 1).

Результаты гистологического и цитологического исследований показали, что у всех больных, у которых не возникала необходимость в повторном проведении операции, папилломатозные образования характеризовались своей обильной васкуляризацией и наличием признаков кератоза. Ни в одном случае не наблюдалось наличие признаков злокачественного процесса.

При ПГ развивается иммунодефицитное состояние, обусловленное недостаточностью различных звеньев иммунной системы. Результаты иммунологического исследования представлены в таблице 6.21.

Таблица 6.21. - Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (7 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 10 - 15 лет (n=10)				Возраст практически здоровых детей (n=4), рз	
	до лечения, р ₁ (р ₁ - р ₃)		после лечения, р ₂ (р ₁ - р ₂)		%	абс, 10 ⁹ /л
	%	абс, 10 ⁹ /л	%	абс, 10 ⁹ /л		
Лейкоциты		7,9±0,50		7,6±0,27	-	6,5±0,52
Лимфоциты	39,5±1,5	3,2±0,2	50,8±2,2	3,9±0,1	35,1±1,3	2,4±0,4
CD3+	68,2±2,2	2,0±0,1	74,5±2,1*	2,7±0,4	71,3±2,4	2,4±0,3
CD4+	35,2±1,5*	1,0±0,1*	39,8±1,5*	2,1±0,1	40,1±1,9	1,8±0,4

CD8+	26,3±1,4	0,9±0,2	30,1±1,4*	1,4±0,2	29,3±1,2	1,2±0,2
CD4/CD8	1,3±0,1		1,3±0,2		1,4±0,3	
CD16+	18,0±1,2*	0,35±0,02*	17,1±1,6	0,31±0,01	13,8±1,4	0,28±0,03
CD19+	21,3±1,2*	0,63±0,02*	17,8±1,2*	0,60±0,01	18,0±1,1	0,59±0,03
IgA, г/л	-	1,07±0,12	-	1,39±0,13	-	1,12±0,10
IgM, г/л	-	1,47±0,04*	-	1,50±0,08	-	1,30±0,06
IgG, г/л	-	9,3±0,4	-	11,1±0,7*	-	10,3±0,6
IgE, кЕ/л	-	52±2,3*	-	46±1,6*	-	45±2,8

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

В результате лечения достигнута положительная динамика по показателям ФВД. Улучшились показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, что отражает уменьшение аэродинамического сопротивления в гортани в результате удаления папилломатозных масс.

В 5 случаях (мальчиков - 4, девочек - 1) верифицирован ВПЧ 6 типа, в 4 (мальчиков - 2, девочек - 2) - ВПЧ 11 типа и в 3 случаях (мальчиков - 1, девочек - 2) ВПЧ 6 + ВПЧ 11 типов.

Таким образом, приведенные данные показывают, что папилломатоз гортани вызывает изменения в иммунной системе, что, по всей вероятности, связано с деструктивными процессами в гортани, в то же время процессы регенерации улучшаются при активации функционального состояния иммунной системы. В связи с этим возникает необходимость в более глубоком изучении особенностей функционирования иммунной системы у детей с ПГ, что может быть использовано для оценки эффективности лечения, обоснования применяемых методов лечения, с последующей разработкой индивидуальных схем лечения.

У детей с ПГ отмечалось повышение уровня сывороточного ИФН по сравнению с группой контроля. Показатели содержания спонтанного интерферона в крови находились в пределах нормальных значений. При этом показатели ИФН-α и ИФН-γ при сравнении с контрольной группой детей были сниженными, что свидетельствует о заметном подавлении противовирусной защиты у больных с папилломатозом гортани. Все сказанное позволяет обосновать введение в

комплексное лечение ПГ иммуностропных и противовирусных препаратов, включая интерфероны и иммуномодуляторы, что и было нами сделано. Эффективность лечения выражалась в снижении содержания сывороточного ИФН, в повышении средних значений показателей ИФН- α и ИФН- γ (таблица 6.22).

Таблица 6.22. - Показатели интерферонового статуса детей с папилломатозом гортани до и после лечения (7 группа)

Показатель	Возраст детей с папилломатозом гортани, 10 - 15 лет (n=10)		Возраст практически здоровых детей, 10 - 15 лет (n=4), P ₃
	до лечения, P ₁ (P ₁ - P ₃)	после лечения, P ₂ (P ₁ - P ₂)	
Сывороточный ИФН, Ед/мл	8,3±1,3	7,8±1,2	7,0±1,3
Спонтанный ИФН, Ед/мл	1,9±0,2	1,9±0,2	2,0±0,1
альфа-ИФН, (Ед/мл)	265,3±26,9*	352,5±28,2*	357,8±26,9
гамма-ИФН, (Ед/мл)	46,7±6,2*	64,4±6,1*	67,5±6,4

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между пациентами и практически здоровыми детьми

При сравнительном анализе эффективности используемых способов противорецидивной терапии ПГ выявлено, что длительность ремиссии увеличилась в группе детей, получивших комбинированное лечение, включающее хирургическое удаление папиллом в сочетании с использованием генферона[®] Лайт с лазерной терапией, изопринозина с полиоксидонием, ацикловира с изопринозином и гелий-неоновым лазером, циклоферона с полиоксидонием и лазерной терапией, полиоксидония с гроприносином[®] и низкоинтенсивным излучением гелий-неонового лазера, кагоцела с гроприносином[®] и лазерной терапией в отличие от монохирургии.

Результаты лечения свидетельствуют об эффективности сочетанных методов. Как показало проведенное исследование, оптимальные результаты получены при сочетании эндоларингеальной хирургии с циклофероном, полиоксидонием и лазерной терапией, эндоларингеальной хирургии в сочетании с полиоксидонием,

гроприносином[®] и лазерной терапией, эндоларингеальной хирургии в комбинации с кагоцелом, гроприносином[®] и лазерной терапией. Хотя при использовании других комбинаций лекарственных препаратов с эндоларингеальной хирургией также получены удовлетворительные результаты. При этом все препараты характеризуются высокой безопасностью и хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать их использование при лечении детей разного возраста с ПГ. Фонопедические упражнения с психотерапией играют важную роль в качестве реабилитационных мероприятий.

Хорошие результаты после проведенного лечения в проспективной части исследования выявлены у 43,2% (57) детей (у 35 мальчиков и у 22 девочек); удовлетворительные результаты лечения были отмечены в 52 (39,4%) случаях (у 33 мальчиков и у 19 девочек), а неудовлетворительные результаты лечения наблюдались в 23 (17,4%) случаях (у 11 мальчиков и у 12 девочек) (рисунок 6.23).

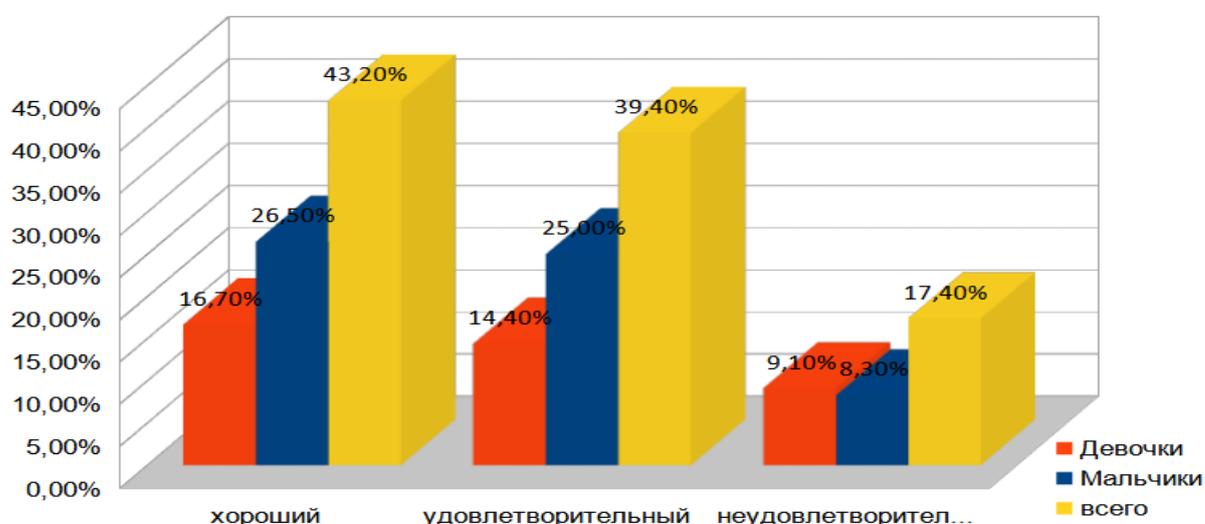


Рисунок 6.23. - Результаты лечения всех групп больных папилломатозом гортани (проспективная группа)

Анализ результатов лечения детей с ПГ различными способами показал, что при сравнении показателей ретроспективной и проспективной групп наилучшие результаты отмечены в группе детей с папилломатозом гортани проспективной части исследования. Так, в ретроспективной группе, согласно архивному материалу, за период наблюдения с 1997 по 2006 г. произведено 353 операции по

удалению папиллом, что в среднем составляет 2,5 операций на 1 пациента. В то время как в проспективной части исследования за период наблюдения с 2007 по 2016 г. произведено 309 хирургических вмешательств по удалению папиллом. В среднем количество операций на 1 пациента составило 2,2 - 2,3 вмешательства. Улучшение ларингоскопической картины, восстановление голосовой и дыхательной функций наступало раньше, уменьшалась частота рецидивов, удлинялся межрецидивный период, достоверно улучшались показатели иммунного и интерферонового статусов. На рисунке 6.24 представлена сравнительная оценка результатов лечения пациентов ретро - и проспективной части исследования.

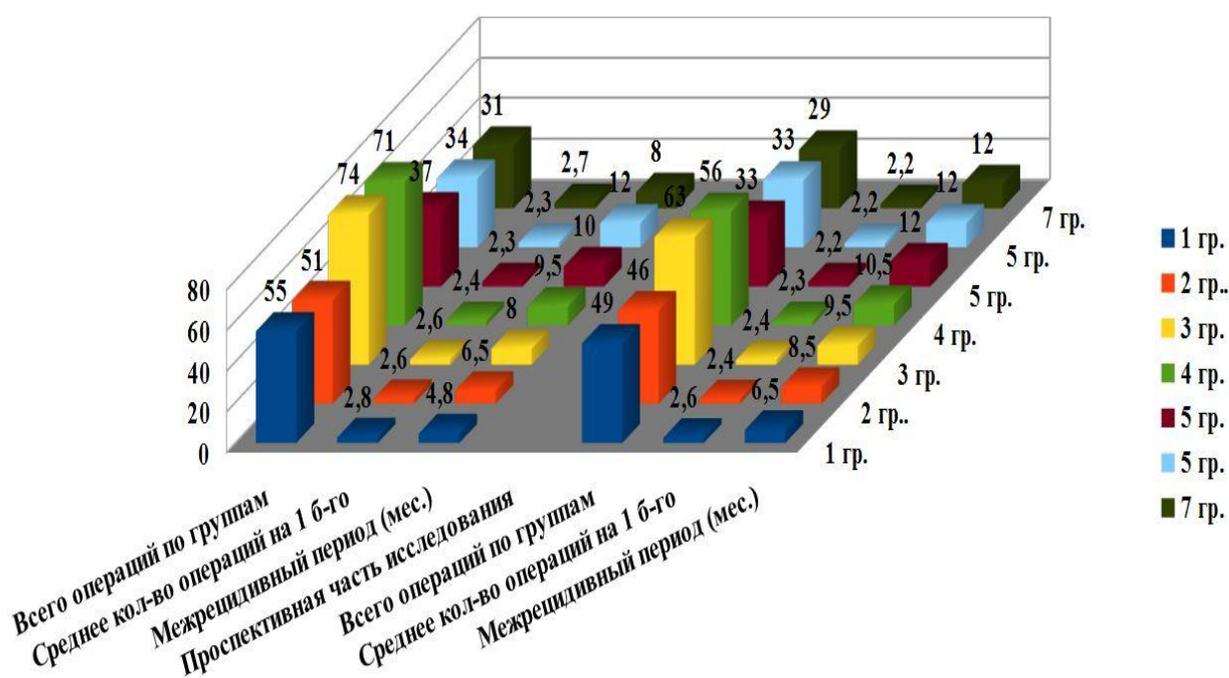


Рисунок 6.24. - Сравнительная оценка результатов лечения групп детей с ПГ

Сравнительный анализ результатов лечения больных с папилломатозом гортани позволил дать оценку методам лечения ПГ, выявил различия в эффективности лечебного процесса в зависимости от распространенности папилломатозных образований, а также уточнил разницу в течении заболевания при рецидивах, рекомендуя наиболее эффективное сочетание лекарственных средств с целью профилактики рецидивов.

Проведенный анализ лечебной эффективности применяемых методов лечения показал, что при папилломатозе гортани лечение должно быть

комплексным, успех достигается при сочетании эндоларингеальной хирургии в сочетании с ИНФ, иммуномодулирующими препаратами, а также лазерной терапией.

Глава 7. Реабилитационные и профилактические мероприятия при папилломатозе гортани у детей

Папилломатоз гортани – это патологический процесс, характеризующийся образованием множественных папиллом на слизистой оболочке гортани. Проблема ПГ весьма актуальна в детской оториноларингологии, так как сопровождается частыми рецидивами, ростом и тенденцией к озлокачествлению, что вызывает расстройство важных функций организма - дыхательной и голосообразовательной. Актуальность проблемы возрастает ввиду распространённости заболевания по всему миру, в том числе и в РТ [49, 50, 120, 132, 134, 140, 179, 187]. До настоящего времени остается актуальной проблема лечения ПГ. Хотя насчитывается большое количество различных методов лечения, до сих пор не найдено радикального способа. Лечение при ПГ, как правило, хирургическое, которое у детей нередко сопровождается травматизацией гортани, что приводит к образованию рубцовой ткани и еще большему ухудшению голоса и дыхания. Как известно, голос даёт нам возможность общения друг с другом, выражает самые тонкие оттенки чувств. Умение говорить – уникальная способность, данная человеку природой. Несмотря на все усилия современной медицины, сохраняется высокая частота рецидивирования папиллом, тенденция к их распространению на ранее интактные отделы дыхательного тракта, в связи с чем возникает необходимость применения медикаментозной терапии. Применение современных лекарственных средств позволяет удлинить промежутки между операциями.

Для выполнения поставленной цели проведен анализ результатов ретроспективного и проспективного исследования и лечения детей с ПГ, находившихся в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗиСЗН Республики Таджикистан за период с 1997 по 2006 г. Были проанализированы архивные данные 140 детей с папилломатозом гортани в возрасте от 1 года до 15 лет. Среди них 59,3% мальчиков и 40,7% девочек. Установлено, что чаще всего болели дети в возрасте от 4 до 6 лет (41,5%) и от 1

года до 3-х лет (28,5%). Всем пациентам после обследования было произведено эндоларингеальное удаление папиллом с курсом консервативной терапии. Ведущим клиническим симптомом у всех детей были охриплость голоса и одышка при физической нагрузке. Заболевание сопровождалось снижением факторов противовирусной защиты, иммунным дисбалансом. В зависимости от вида лечения все дети были разделены на группы. В 1 группу (20 детей) включены пациенты в возрасте от 1 года до 3 лет, им применялся только хирургический метод лечения (монокхиромия). Средний межрецидивный период у этих детей с ПГ составил $4,8 \pm 0,2$ месяца. Во 2 группу вошли 20 детей в возрасте от 1 года до 3 лет, у которых хирургическое вмешательство сочеталось с ректальным введением виферона по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней. Межрецидивный период в среднем составил $6,5 \pm 0,1$ мес. С целью профилактики в течение 10 дней детям вновь назначали виферон. В 3 группе (29 чел.) были пациенты в возрасте от 4 до 6 лет, которым после хирургического вмешательства применялся курс лечения препаратом проспидин в виде аэрозольных ингаляций ежедневно (0,1 - 0,2 г препарата) по 10 мин. На курс лечения 15 процедур. По показаниям назначали антибактериальную терапию (супракс в суточной дозе от 5 до 10 мл., продолжительность лечения 7 - 10 дней). Межрецидивный период в среднем равнялся $8 \pm 0,3$ мес. С профилактической целью повторный курс ингаляций проспидина проводили через 3 - 4 мес. В 4 группе было 29 детей с ПГ в возрасте 4 - 6 лет. После хирургического вмешательства с противорецидивной целью эти дети получали реаферон ЕС. Препарат вводился внутримышечно в дозе 250 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 1 месяца. Кроме того, проводились ингаляции реаферона ЕС с помощью небулайзера. Межрецидивный период равнялся $9,5 \pm 0,2$ мес. Повторные курсы лечения проводили через 3 мес. В 5 группу вошли 16 детей 7 - 9 лет. Эндоларингеальная микрохирургия сочеталась с применением циклоферона и электрофореза с гидрокортизоном. Циклоферон назначали внутрь 1 раз в сутки за 30 мин до еды, по 2 таблетки (300 мг.) на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 сутки. Курс лечения 14 таблеток. Повторный курс проводился через 3 недели после окончания первого курса. Препарат принимался в той же дозировке на 1, 2,

4, 6, 8 сутки. Средние сроки межрецидивного периода составили $10 \pm 0,2$ мес. В 6 группе (15 детей) были в возрасте 7 - 9 лет. Лечение включало эндоларингеальное удаление папиллом в сочетании с приемом циклоферона и амиксина. Циклоферон назначали внутрь 1 раз в сутки по 2 таблетки (300 мг) на прием, амиксин® - 60 мг (1 таблетка) на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 10 сутки. Повторный курс лечения проводился через 2 недели после окончания первого курса. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,3$ мес. В 7 группу вошли дети 10 - 15 - летнего возраста - 11 чел. После хирургического вмешательства им назначался тактивин и ацикловир. Тактивин вводили п\к ежедневно в течение 10 дней, ацикловир - по 1 табл. (200 мг) 4 раза в день. Длительность приема ацикловира 5 дней. Последующее введение препарата - по 1 инъекции 1 раз в 10 дней в течение 3 мес. Средний срок ремиссии составлял примерно $8 \pm 0,3$ мес.

Положительная клиническая динамика в ранние послеоперационные сроки наблюдалась у детей, получавших циклоферон с амиксином, циклоферон с гидрокортизоном, реаферон. У пациентов, которым проводилась монотерапия (только удаление папиллом), восстановительный период был дольше, а рецидивы возникали в более короткие сроки.

Необходимо отметить, что применение с профилактической целью индукторов интерферона и иммунных препаратов способствовало удлинению межрецидивных период, улучшению функционального состояния голосового аппарата, повышению реактивности организма, что подтверждено повторными курсами лечения. Следовательно, назначение описанных препаратов с целью профилактики целесообразно.

Для подбора оптимальных препаратов и схем лечения проведено сравнительное исследование и лечение 132 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, получивших стационарное лечение в детском оториноларингологическом отделении НМЦ МЗ и СЗН республики Таджикистан за период с 2007 по 2016 г. Большинство обследуемых детей было в возрасте от 4 до 6 лет (38,6%) и от 1 года до 3-х лет (28,8%), несколько меньше - в возрасте 7 - 9 лет (22,8%) и значительно меньше - в возрасте 13 - 15 лет (3,7%). Мальчики болели чаще - 79 (59,8%), чем

девочки - 53 (40,2%).

Все дети проспективной части исследования также были разделены по группам в зависимости от вида лечения. В 1 группу вошли дети в возрасте от 1 года до 3 лет (19 чел.). Удаление папиллом сочетали с применением гелий-неонового лазера. Лазер применялся эндоларингеально и на биологически активные точки. Применение лазерной терапии после вмешательств позволило ускорить эпителизацию послеоперационной раны, уменьшить отек. С целью профилактики рецидива ПГ курс лазеротерапии проводили с интервалом раз в 3 месяца. Межрецидивный период равнялся $6,5 \pm 0,2$ мес. Во 2 группе было 19 детей с ПГ в возрасте от 1 года до 3 лет. После эндоларингеального удаления папиллом назначали генферон® (суппозитории ректальные) в сочетании с местным применением гелий-неонового лазера. Межрецидивный период в среднем равнялся $8,5 \pm 0,2$ мес. С целью профилактики препарат назначали по 125 000 МЕ два раза в день в течение 5 дней, три курса по альтернирующей схеме с 20 - дневным перерывом. В 3 группу вошли дети с ПГ в возрасте 4 - 6 лет (26 чел.). Эндоларингеальное удаление папиллом сочетали с применением изопринозина с полиоксидонием. Изопринозин назначали по 250 мг 2 раза в день в течение 14 дней, с целью профилактики препарат принимался в этой же дозе 7 дней. Полиоксидоний назначался ректально 6 мг 1 раз в сутки. На курс лечения 10 свечей. Для профилактики суппозитории Полиоксидония 6 мг назначали через день. Курс - 10 суппозиторий, повторный курс спустя 3 мес. Межрецидивный период равнялся $9,5 \pm 0,2$ мес. В 4 группе было 25 детей с ПГ в возрасте от 4 до 6 лет. С противорецидивной целью после хирургического вмешательства дети получали ацикловир и изопринозин в сочетании с местным применением гелий-неонового лазера. Назначали ацикловир по 200 мг 4 раза в сутки 10 дней. При рецидиве ПГ ацикловир принимали по 200 мг 3 раза в сутки 5 дней, изопринозин - по 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Повторный курс при рецидивах по 250 мг. 2 раза в сутки в течение 10 дней с ацикловиром. Межрецидивный период равнялся $10,5 \pm 0,2$ мес. В 5 группу вошло 15 детей 7 - 9 лет. Эндоларингеальная микрохирургия сочеталась с лечением циклофероном и

полиоксидонием с лазерной терапией. Циклоферон назначали внутрь 1 раз в сутки по 2 таблетки (300 мг) на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 сутки. С целью профилактики препарат принимался в той же дозировке на 1, 2, 4, 6, 8 сутки. Полиоксидоний назначался ректально 6 мг 1 раз в сутки. На курс лечения 10 свечей. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,3$ мес. В 6 группе было 15 детей 7-9 лет. Эндоларингеальное удаление папиллом сочетали с использованием лазерной терапии с полиоксидонием и гроприносином®. Гроприносин® назначали по 250 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней в сочетании с полиоксидонием 6 мг по 1 свече 1 раз в сутки (10 свечей) + лазерная терапия. Лечение проводили курсами по 14 дней с интервалом в 1 месяц. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,5$ мес. В 7 группу вошли дети 10 -15 лет - 13 чел. Эндоларингеальное удаление папиллом сочетали с применением гелий-неонового лазера, кагоцела и гроприносина®. Кагоцел в первые два дня принимали по 1 таблетке 3 раза в сутки, в последующие 2 дня - по 1 таблетке 2 раза в сутки, перерыв в течение 5 дней, затем цикл повторяли. Длительность профилактического курса 2 месяца с перерывами в 5 дней. Гроприносин® назначали по 250 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней. Затем проводили еще 2 курса, каждый с интервалом в 1 месяц. Данное лечение сочеталось с лазерной терапией. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,4$ мес.

Как показало проведенное исследование, оптимальные результаты получены при сочетании эндоларингеальной хирургии с циклофероном, полиоксидонием и лазерной терапией, эндоларингеальной хирургии в сочетании с полиоксидонием, гроприносином^R и лазерной терапией, эндоларингеальной хирургии в комбинации с кагоцелом, гроприносином^R и лазерной терапией. Хотя при использовании других комбинаций препаратов с эндоларингеальной хирургией также получены удовлетворительные результаты, в то время как при применении только хирургического лечения эффект от лечения сохранялся до 3-6 месяцев. Следовательно, противорецидивное лечение давало хорошие результаты в течение года и более. При этом все препараты характеризуются высокой безопасностью и хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать их

использование при лечении детей разного возраста с ПГ.

Таким образом, предложенное комбинированное лечение с использованием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, цитостатиков в сочетании с эндоларингеальным удалением папиллом можно успешно применять для профилактики и лечения рецидивов папилломатоза гортани у детей. Дети с ПГ должны находиться на диспансерном учете. Профилактические осмотры проводить в 6 мес. раз.

Кроме хирургического и медикаментозного лечения, детям с ПГ проводили реабилитационные мероприятия: курс речевой фонопедии с коррекцией голоса и психотерапевтическую коррекцию. Проблема восстановления голоса при ПГ весьма актуальна и важна. Папилломатоз гортани оказывает негативное воздействие на формирование голосовой функции, особенно у детей до 3 лет, на состояние его физического и психического развития. Необходимо отметить, что при ПГ речевое общение ребенка ограничено. Одновременно с психотерапией проводится дыхательная и артикуляционная гимнастика. Проводимый комплекс реабилитационных мероприятий способствовал улучшению работоспособности голосового аппарата, сокращению времени лечения.

Детям, получавшим комбинированное лечение, проводились контрольные осмотры. Раннего рецидива заболевания мы не наблюдали ни у одного ребенка. В связи с вышеизложенным, ПГ требует комплексного подхода к лечению. Назначение медикаментозной терапии в послеоперационном периоде удлиняет межрецидивный период и сокращает вероятность возникновения продолженного роста папиллом.

Большую роль в предотвращении возникновения рецидивирования папиллом играет санация очагов хронической инфекции. При обследовании детей отмечено, что среди различной патологии преобладали воспалительные заболевания ЛОР-органов, которые обнаружены у 95 (72%) детей с папилломатозом гортани, среди них мальчиков - 55 (41,7%), девочек - 40 (30,3%). Чаще всего выявлялся хронический тонзиллит - 32 (24,2%), из них: мальчиков - 18 (13,6%), девочек - 14 (10,6%), хронический фарингит - у 32 (24,2%), среди них мальчиков - 20 (15,2%),

девочек - 12 (9%), аденоидная вегетация у 13 (9,8%), мальчиков - 8 (6%), девочек - 5 (3,8%), ринит - у 10 (7,6%), мальчиков - 5 (3,8%), девочек - 5 (3,8%) ларингит - у 8 (6%), мальчиков - 4 (3%), девочек - 4 (3%). У 68 (51,5%) детей сочеталось несколько ЛОР-заболеваний. Проводилось лечение выявленной патологии во время пребывания детей в стационаре, также давались рекомендации по продолжению лечения в амбулаторных условиях. При определении группы риска нами учитывалось наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, так как гастроэзофагеальный рефлюкс способствует развитию воспаления не только в слизистой желудка и пищевода, но и в слизистой гортани. Следовательно, лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта при ПГ у детей играет важную роль в профилактике этой патологии. Заболевания желудочно - кишечного тракта выявлены у 41 (31,1%) пациентов из 132. Все дети осмотрены гастроэнтерологом, назначено лечение, которое проводилось после окончания курса противорецидивной терапии ПГ. Отягощенный аллергоанамнез отмечен у 40 (30,3%). Ассоциации ВПЧ с вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) установлена у 31 (23,5%) ребенка. Детям, страдающим пищевой аллергией, рекомендовали гипоаллергенную диету и гипоаллергенный быт. При выявлении герпесвирусной инфекции с учетом фазы заболевания (носительство или активная фаза) назначали противовирусные препараты, проводилась санация очагов инфекции: промывание лакун небных миндалин, аспирация слизи из носа, лазерная терапия низкоинтенсивным гелий-неоновым лазером и пр.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имелся у 34 матерей (25,8%). С матерями проводилась беседа, направлены на консультацию к врачам гинекологам по месту жительства. У 42,4% (56) детей наблюдался неблагоприятный семейный фон по папилломавирусной инфекции. Генитальный папилломатоз обнаружен у 12 матерей. Важное место в лечении детского контингента больных отводится взаимодействию врачей с родителями пациентов. Сбор подробного анамнеза способствует лучшему пониманию ситуации пациента. В самом начале необходимо тактично разъяснить родителям или

родственникам сложившуюся ситуацию. Проинформировать о заболевании, о мерах профилактики. Дать рекомендации родителям при наличии у них папилломавирусной инфекции. Установление доверительного взаимоотношения между врачами и пр. персоналом клиники поможет вселить уверенность родителей и пациентов в доброжелательном отношении персонала, в желании помочь в выздоровлении.

За период исследования 34 матери больных детей взяты на диспансерный учет по заболеваемости, 12 матерям произведена деструкция остроконечных кондилом гениталий, 10 отцам удалены папилломы (бородавки) на коже в профильных медицинских учреждениях.

Следовательно, после удаления папилломатозных новообразований для профилактики рецидива заболевания необходима терапия противовирусными препаратами, иммуномодуляторами, индукторами интерферона.

На сегодняшний день наблюдается тенденция к масштабной иммунизации подростков против ВПЧ. Несмотря на дроговизну данной вакцины, во многих зарубежных странах данная вакцина включена во внутренние национальные программы вакцинации населения. Широко используются 2 вакцины - церварикс и гардасил - против ВПЧ. Бивалентная вакцина предупреждает заражение типами ВПЧ, которые способны вызвать злокачественные новообразования, квадριвалентная - предупреждает инфицирование вариантами вируса, которые вызывают появление кондилом. Напряженность иммунитета после вакцинации сохраняется 5 лет. Обе вакцины предназначены для введения женщинам до начала половой жизни, до того, когда они могут подвергнуться воздействию ВПЧ. Эти вакцины применяются, начиная с 9 - 10 лет. Некоторые национальные программы вакцинации рекомендуют плановую или наверстывающую вакцинацию среди подростков женского пола старшего возраста и молодых женщин. Пути включения вакцинации против ВПЧ в национальные календари различны - вакцинация населения проводится за счет средств государства или поддержки различных фондов и организаций, а также учитывается доступность вакцины только за счет личных средств граждан.

Возможно использование разных стратегий проведения прививок. Каждая страна использует те подходы, которые соответствуют её инфраструктуре, приемлемы, экономически эффективны и могут обеспечить всесторонний охват прививками. В некоторых странах вакцинация проводится в школах. В странах, планирующих внедрение вакцинации против ВПЧ, приоритетными должны стать стратегии, включающие группы населения, которые имеют ограниченный доступ к программам по скринингу на рак шейки матки на более поздних этапах жизни. Вакцины против ВПЧ должны внедряться в рамках разработанной стратегии по профилактике заболеваний, вызываемых ВПЧ (рак шейки матки, новообразование). Эта стратегия должна включать в себя программы по санитарному просвещению, благодаря которым появится возможность снизить риск заражения ВПЧ за счет полученной информации о диагностике и лечении предраковых заболеваний. Вакцинация против ВПЧ является мерой профилактики и не подразумевает отмены программ скрининга на поздних этапах жизни, так как другие типы ВПЧ, кроме ВПЧ 16 и ВПЧ 18, являются причиной развития 30% всех случаев рака шейки матки. Необходимо изучить возможности взаимодействия внедрения вакцины против ВПЧ с другими программами, ориентированными на лиц молодого возраста.

После введения программы вакцинации против ВПЧ необходимо узнать число охваченных прививками по возрасту, регионам, создать базу данных. При внедрении вакцины следует создать условия для наблюдения безопасности вакцинации. Государствам, внедряющим вакцинацию против ВПЧ, необходимо организовать надзор за эпидрежимом для оценки влияния вакцинации на распространенность типов ВПЧ, предраковых заболеваний, смертности. Анализ влияния вакцинации на предраковые заболевания потребует наблюдения в течение многих лет.

В Республике Таджикистан вакцинация против ВПЧ не входит в календарь прививок. Из-за дороговизны вакцины профилактика ВПЧ не вошла в Национальную программу. Кроме того в Республике не развита система мониторинга как по распространенности вируса, так и вызываемых им

заболеваний.

Анализ проведенного исследования показал всю сложность и неоднозначность проблемы ПГ у детей. Проблема требует разработки новых и совершенствование имеющихся подходов к лечению ПГ у детей, основанных на иммунологических данных и показателях интерферонового статуса. Остается актуальным поиск этиотропных методов лечения папилломатоза гортани совместными усилиями оториноларингологов, иммунологов, вирусологов, педиатров, гинекологов. Необходима национальная программа вакцинации против ВПЧ.

Обсуждение, полученных результатов

С учетом медицинской, социальной и экономической значимости проблемы лечения детей с папилломатозом гортани бесспорной является необходимость поиска новых подходов к комплексному лечению и реабилитации больных с этой патологией. Данные взгляды могут основываться на использовании дифференцированной тактики выбора средств и методов комплексного лечения с учетом характера и распространенности папилломатозных образований, выраженности дефицита иммунитета. Основу комплексного лечения пациентов с ПГ на современном этапе составляют хирургические вмешательства, однако применение только хирургического вмешательства не может предотвратить рецидива заболевания. Причина рецидивов заключается в том, что иссекается только видимый патологический очаг, а не этиологический фактор. Оставшийся в тканях ВПЧ вновь приводит к развитию опухолевого процесса. В связи с этим продолжается поиск малоинвазивных технологий, позволяющих проводить щадящую и, в то же время, полную элиминацию патологических образований гортани. Нерешенные с помощью хирургического вмешательства проблемы могут быть решены с помощью лекарственных средств и физических методов воздействия. Сведения о положительном влиянии медикаментозных средств и физических факторов при ПГ освещены в литературных источниках [20, 37, 43, 44, 58, 59, 84, 87, 99, 165, 171], однако они не систематизированы и не содержат конкретные данные о способах их реализации, что не дает возможности судить о повышении качества лечения. Поэтому актуально исследование, которое на основе сравнительного анализа результатов лечения детей с ПГ с применением различных лекарственных средств сможет показать наиболее эффективные, наряду с хирургическим вмешательством.

Цель исследования: повышение эффективности лечения папилломатоза гортани у детей за счет применения комбинации различных препаратов в сочетании с лазерной терапией, определение оптимального способа ИВЛ.

Проведен ретроспективный и проспективный анализ детей, находившихся на

обследовании и лечении в детском оториноларингологическом отделении Национального медицинского центра МЗиСЗН Республики Таджикистан и кафедры оториноларингологии за период с 1997 по 2006 г. и с 2007 по 2016 г.

В работу включены результаты исследования и лечения 140 пациентов с папилломатозом гортани (ретроспективная группа) и 132 пациентов с ПГ (проспективная группа) в возрасте от 1 года до 15 лет и 18 практически здоровых детей. В ретроспективной группе мальчиков было 83 (59,3%), девочек - 57 (40,7%), большинство обследуемых детей было в возрасте от 4 до 6 лет - (41,5%) и от 1 года до 3-х лет - (28,5%). В проспективной группе мальчиков - 79 (59,8%), девочек - 53 (40,2%), также большинство детей было в возрасте от 4 до 6 лет (38,6%) и от 1 года до 3-х лет (28,8%). Пик манифестации РРП у обследованных детей приходился на возраст от 4 до 6 лет, что, вероятно, связано с так называемой функциональной незрелостью иммунной системы и системы ИФН.

Проведенные исследования показали, что жалобы пациентов ретроспективной и проспективной групп были сходны. Основными жалобами были осиплость голоса, тихий и слабый голос. Определены факторы риска, способствующие развитию ПГ. При анализе архивного материала установлено, что 60,7% (85) детей - первенцы, 21,4% (30) детей - рожденные вторым по счету ребенком в семье, 10,7% (15) пациентов - третьими, 7,1% (10) - четвертыми и более ребенком, рождены юными матерями ($19 \pm 0,3$ лет), при этом в большинстве случаев - 82,1% (115) - роды вагинальные. У 23,5% (35) матерей акушерско-гинекологический анамнез был отягощен. В 40% (56) случаев наблюдался неблагоприятный семейный анамнез по папилломавирусной инфекции. Сопутствующие заболевания выявлены у 112 (80%) детей с ПГ. Патология ЛОР-органов встречалась у 89 (63,6%) детей, ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит и гастродуоденит) - у 24 (17,1%), вирусная инфекция (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна - Барра, ОРВИ) - у 21,4% детей, ассоциация ВПЧ с вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна - Барра встречалась в 9,3% случаев, аллергопатология - у 36

(25,7%) детей. У 63 родителей (45%) профессия была связана с вредными условиями труда: рабочие промышленных предприятий - 25 (17,9%) чел., агропромышленного комплекса - 38 (27,1%) чел. У 24 (17,1%) детей отцы были курильщиками.

Первичный ПГ диагностирован у 59 (42,1%) пациентов, из них мальчиков - 33 (23,5%), девочек - 26 (18,6%). У 81 (57,9%) пациента, из них 50 (35,8%) мальчиков и 31 (22,1%) девочка, был диагностирован рецидивирующий папилломатоз. Ограниченная форма первичного ПГ имелась у 23 (16,4%) пациентов, распространенная - у 24 (17,1%), обтурирующая - у 12 (8,6%) пациентов. При рецидивирующем ПГ ограниченная форма встречалась у 20 (14,3%) пациентов, распространенная - у 37 (26,4%) и обтурирующая - у 24 (17,1%) пациентов.

В зависимости от частоты рецидивирования дети были разделены на 3 группы. Первую группу (редко рецидивирующий ПГ) составили 53 (37,9%) пациента, Среди них было 33 (23,6%) мальчика и 20 (14,3%) девочек. Во вторую группу (часто рецидивирующий ПГ) вошли 55 (39,3%) пациентов, из них мальчиков - 33 (23,6%), девочек - 22 (15,7%). В третьей группе с очень часто рецидивирующим ПГ было 32 (22,9%) больных, из них 17 (12,1%) мальчиков и 15 (10,7%) девочек.

Анализ патологии, влияющей на формирование и течение ПГ, у детей проспективной группы показал, что преобладали воспалительные заболевания ЛОР-органов, которые имелись у 95 (72%) пациентов, среди них мальчиков - 55 (41,7%), девочек - 40 (30,3%). Заболевания желудочно - кишечного тракта выявлены у 41 (31,1%) пациентов. Отмечалось преобладание этой патологии у мальчиков - 26 (19,7%), против 15 (11,4%) - у девочек. Отягощенный аллергоanamнез выявлен у 40 (30,3%) детей. Ассоциации ВПЧ с вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) установлена у 31 (23,5%) ребенка, среди них девочек - 17 (12,9%), мальчиков - 14 (10,6%). Факторами риска инфицирования ВПЧ явились: возраст матери $19 \pm 0,3$ лет, начало половой жизни < 18 лет. У 92 (69,7%) детей из 132 матери были

первородящими, т.е. дети первенцы, в 40 (30,3%) -повторнородящие. Вторым по счету ребенком в семье было 24 чел. (18,2%), третьим - 10 (7,6%), четвертым и более 6 (4,5%). Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 34 матерей (25,8%). Частота своевременных родов (через естественные родовые пути) составила 83,3% случая (110 чел.). Операция кесарево сечение произведена 22 (16,7%) матерям. Родители 18 (13,6%) детей состояли в родственном браке (двоюродные и троюродные братья и сестра), что также могло повлиять на возникновение ПГ. В число факторов риска развития ПГ у детей относится раннее искусственное вскармливание, особенно, если в состав детского питания входит белок коровьего молока. Результатами исследований доказано, что на вскармливании материнским молоком в первые 6 месяцев жизни было достоверно меньше $35,5 \pm 3,4$ детей, чем на искусственном вскармливании - $50,2 \pm 4,3\%$. У 42,4% (56) детей наблюдался неблагоприятный семейный анамнез по папилломавирусной инфекции. У 28 (21,2%) детей родители были курящими, у 17,4% (23) родителей работали в промышленном, у 23,5% (31) в агропромышленном комплексе. В 21,2% случаев родители по разным причинам временно не работали, что отразилось на социально - бытовых проблемах семьи. Лишь 14 (10,6%) детей родились в социально - благополучных семьях.

Таким образом, по результатам анализа анамнестических данных проспективной группы можно сказать, что выявленные факторы риска развития папилломатоза гортани у детей сходны с таковыми в ретроспективной группе.

В проспективной группе с первичным ПГ оказалось 72 (54,5%) пациента, из них мальчиков - 41, девочек - 31, с рецидивирующим - 60 (45,4%), мальчиков - 38, девочек - 22. Ограниченная форма выявлена у 52 (39,3%) детей, распространенная - у 51 (38,6%), обтурирующая - у 29 (22,1%).

Редко рецидивирующий папилломатоз гортани выявлен у 57 (43,2%) детей, из них мальчиков - 35 (26,5%), девочек - 22 (16,7%); часто рецидивирующий - у 52 (39,4%), мальчиков-33 (25%), девочек-19 (14,4%); очень часто (непрерывно) рецидивирующий-у 23 (17,4%), из них мальчиков-11 (8,3%), девочек-12 (9,1%).

Нами проведен сравнительный анализ применяемых методов лечения:

монотерапии (эндоларингеальная хирургия) и комплексного лечения детей с ПГ. В зависимости от лечения все дети с ПГ были разделены на группы.

Сравнительный ретро-и проспективный анализ используемой комплексной терапии показал, что при применении монотерапии (только эндоларингеальное хирургическое вмешательство - **1 группа, ретроспективная**, возраст детей 1 - 3 года) эффективность лечения, по сравнению с комплексной терапией, была низкой. За период наблюдения однократно оперированы 7 пациентов, повторное хирургическое удаление папиллом произведено 13 пациентам, причем 7 из них оперированы еще дважды, 3 детей - трижды и еще 3 - четыре раза. Средний межрецидивный период составил $4,8 \pm 0,2$ мес. Проведено 55 операций по удалению папилломатозных образований. В среднем, по 2,8 операций на одного пациента.

В **1 группе** (1 - 3 года) (**проспективная**) под общей анестезией с ВЧ ИВЛ произведено эндоларингеальное удаление папиллом. Всем детям (19 чел.) в послеоперационном периоде проводился курс низкоинтенсивной лазерной терапии гелий-неоновым лазером на биологически активные точки и эндоларингеально в течение 10 дней. Лазерная терапия проводилась с целью стимуляции иммунной системы, улучшения микроциркуляции и качества заживления. С целью профилактики рецидива ПГ лазеротерапию проводили с интервалом раз в 3 месяца. Однократно оперированы 8 детей, дважды оперированы - 5 детей, трижды - 4, четыре раза - 2 детей. Межрецидивный период равнялся $6,5 \pm 0,2$ мес. В данной группе пациентов за период наблюдения произведено 49 хирургических вмешательств. В среднем, 2,6 операции на 1 пациента. На фоне сочетания эндоларингеальной хирургии с лазерной терапией несколько удлинился межрецидивный период.

Во **2 группе (ретроспективная)** также было 20 детей в возрасте от 1 года до 3-х лет. На следующий день после эндоларингеального удаления папиллом назначался виферон ректальные суппозитории по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней. Однократно оперировано 8 детей, дважды - 5 детей и трижды - 7 детей. Проведена 51 операция. В среднем, 2,6 операции на 1 пациента.

Межрецидивный период в среднем составил $6,5 \pm 0,1$ мес. Во 2 группе - ретроспективной части исследования по сравнению с 1 группой увеличился межрецидивный период.

Во **2 группу (проспективная)** вошли 19 детей с ПГ в возрасте от 1 года до 3 лет, которым после эндоларингеального удаления папиллом назначали генферон®ЛАЙТ (суппозитории ректальные) в сочетании с местным воздействием гелий-неонового лазера. Ректальные свечи назначали в дозировке по 125 000 МЕ два раза в день в течение 5 дней, три курса по альтернирующей схеме с 20 - дневным перерывом. Однократно папилломы удалены у 7 детей, дважды - у 9 пациентов, трижды - у 3 пациентов. Всего проведено 46 операций по удалению папиллом. В среднем на 1 пациента приходилось 2,4 операции. Межрецидивный период равнялся $8,5 \pm 0,2$ мес.

При сравнительном анализе результатов лечения первой и второй групп больных (ретро-и проспективная группы) лучшие результаты отмечены у детей 2 группы проспективной части исследования.

В **3 группу (ретроспективная)** вошли дети в возрасте от 4 до 6 лет (29 чел.). После эндоларингеального удаления папиллом, начиная со следующего дня после операции, дети получали аэрозольные ингаляции проспирина ежедневно (0,1 - 0,2 г препарата) по 10 мин. На курс лечения 15 процедур. Побочных реакций во время терапии не было. Также детям этой группы по показаниям назначали антибактериальную терапию (супракс в суточной дозе от 5 до 10 мл., в течение 7-10 дней). Повторный курс комбинированной терапии проводили через 3 - 4 месяца (профилактика рецидива заболевания) и при рецидивах, назначали не менее 10 сеансов ингаляций проспирина. После завершения первого курса комплексной терапии рецидив заболевания отмечен у 19 из 25 детей. Однократно папилломы удалены у 10 пациентов. Двукратное эндоларингеальное удаление папиллом произведено 12 пациентам, трехкратное - 7 пациентам. Межрецидивный период в среднем равнялся $8 \pm 0,3$ мес. В этой группе всего произведено 74 операции по удалению папиллом гортани, что составило 2,6 операций на 1 больного.

В 3 группе (проспективная) находились дети в возрасте от 4 до 6 лет (26 чел). После эндоларингеального удаления папиллом детям назначали изопринозин и полиоксидоний. Изопринозин принимали по 250 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. С целью профилактики назначали по 250 мг изопринозина 2 раза в день в течение 7 дней. Полиоксидоний назначался ректально 6 мг 1 раз в сутки. На курс лечения 10 свечей. Для профилактики свечи назначали через день. Курс - 10 суппозиторий, повторный курс спустя 3 мес. При рецидивах заболевания полиоксидоний назначали ежедневно в сочетании с изопринозином в течение 10 дней. В 16 случаях пациенты повторно подверглись хирургическим вмешательствам. Дважды оперированы 11 детей, трижды - 5. Однократно произведено удаление папиллом 10 детям. Межрецидивный период равнялся $9,5 \pm 0,2$ мес. Проведено 63 операции. В среднем, на 1 пациента приходится 2,4 случая оперативного вмешательства.

Сравнительный анализ этих двух групп показал, что эффективность лечения была выше у детей, получивших изопринозин с полиоксидонием.

В 4 группу (ретроспективная) вошли 29 детей с ПГ в возрасте от 4 до 6 лет. Детям этой группы после хирургического вмешательства с противорецидивной целью назначали реафероном ЕС. Схема лечения реаферона ЕС состояла во внутримышечном введении препарата в дозе 250 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 1 месяца. Для усиления его противоопухолевого и противовирусного действия всем детям в первые 10 суток после операции проводились ингаляции реаферона ЕС с помощью небулайзера. Второй и третий курсы лечения назначались с интервалом в 3 месяца. Повторное удаление папиллом потребовалось 18 пациентам. Однократно папилломы удалены у 11 пациентов, дважды - у 12, трижды - у 6 пациентов. Межрецидивный период равнялся $9,5 \pm 0,2$ мес. Проведена 71 операция, что составляло 2,4 операции на 1 пациента.

В 4 группе (проспективная) было 25 детей с ПГ в возрасте от 4 до 6 лет. Дети этой группы после хирургического вмешательства с противорецидивной целью получали ацикловир и изопринозин в сочетании с местным применением гелий-неонового лазера. Ацикловир назначали по 200 мг (1 таблетка) 4 раза в

сутки 10 дней. При рецидиве ПГ ацикловир принимали по 200 мг 3 раза в сутки 5 дней. Изопринозин назначали по 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Повторный курс при рецидивах по 250 мг 2 раза в сутки в течении 10 дней с ацикловиром. На фоне курса медикаментозной терапии проводили низкоинтенсивную лазерную терапию в послеоперационном периоде. Однократно оперировано 11 пациентов, дважды - 11 пациентов и трижды - 3. Межрецидивный период равнялся $10,5 \pm 0,2$ мес. Всего было проведено 56 операций, в среднем, на 1 пациента приходится 2,3 операции. В группах сравнения эффективность лечения была почти одинаковой.

В 5 группе (ретроспективная) было 16 детей в возрасте от 7 до 9 лет, у которых эндоларингеальное удаление папиллом сочетали с лекарственной терапией циклофероном с электрофорезом с гидрокортизоном. Причина применения данных препаратов – доступная цена, эффективность, безопасность. Циклоферон назначали внутрь 1 раз в сутки за 30 мин до еды, по 2 таблетки (300 мг) на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 сутки. Курс лечения 14 таблеток. Повторный курс лечения проводился через 3 недели после окончания первого курса. Препарат принимался в той же дозировке на 1, 2, 4, 6, 8 сутки. При лечении многих заболеваний показано физиотерапевтическое воздействие тока, в частности электрофореза. Нами применялся электрофорез с гидрокортизоном. Отличительной особенностью метода является преодоление сопротивления кожи и обеспечение проникновения в ее верхние слои лекарственных веществ. Накапливаясь в эпидермисе и дерме, лекарство в течение определенного времени продолжает поступать в ткани и кровоток и оказывает лечебный эффект. Продолжительность одной процедуры составляла 20 минут. Длительность курса 10 сеансов. Лечение проводили ежедневно. Повторные курсы назначались при рецидиве заболевания спустя месяц. После завершения первого курса комбинированного лечения рецидив заболевания имел место у 9 из 16 больных. Однократное удаление папиллом произведено 7 пациентам, двукратно удалены папилломы у 6 и трехкратно - у 3 пациентов. Всего проведено 37 операций, в среднем, по 2,3 операции на пациента. Средние сроки межрецидивного периода

составили $10 \pm 0,2$ мес.

В 5 группу (проспективная) вошли 15 детей в возрасте от 7 до 9 лет. Эндоларингеальная хирургия сочеталась с приемом циклоферона и полиоксидония с лазерной терапией. Циклоферон назначали в той же дозировке, что и в ретроспективной группе. Полиоксидоний назначался ректально 6 мг 1 раз в сутки. На курс лечения 10 свечей. Для профилактики суппозитории полиоксидония 6 мг назначали через день. Курс - 10 суппозиторий, повторный курс спустя 3 мес. При рецидивах заболевания циклоферон принимали ежедневно по схеме в сочетании с полиоксидонием и лазерной терапией. Гелий-неоновый лазер использовали эндоларингеально и на биологически активные точки. Проводили комплекс дыхательных, артикуляционных и голосовых упражнений для восстановления голосовой функции. У 8 пациентов однократно удалены папилломы, у 5 - дважды и у 2 - трижды. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,3$ мес. Всего проведено 33 операции. В среднем, по 2,2 операции у больного. При использовании повторных курсов лечения сроки ремиссии удлинялись. Результаты лечения в группах сравнения почти идентичны.

В 6 группе (ретроспективная) было 15 детей (7 - 9 лет). Комбинированное лечение включало эндоларингеальное удаление папиллом с применением циклоферона и амиксина. Начиная со следующего дня после операции дети, получали циклоферон и амиксин®. Циклоферон назначали внутрь 1 раз в сутки за 30 мин до еды, по 2 таблетки (300 мг) на прием, амиксин® - 60 мг (1 таблетка) на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 10 сутки. Повторный курс лечения проводился через 2 недели после окончания первого курса. Препараты назначались в той же дозировке на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. При рецидивах препараты принимали на 1, 2, 4, 6, 8, 10 сутки. В 6 случаях произведено однократное удаление папиллом, в 5 случаях папилломы удалялись дважды и в 3 случаях - трижды. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,3$ мес. Проведено 34 хирургических вмешательств пациентам этой группы, что составляло 2,3 вмешательства у одного больного.

В 6 группу (проспективная часть) вошли 15 детей (7 - 9 лет). Лечение включало эндоларингеальное удаление папиллом с использованием гелий-

неонового лазера с полиоксидонием и гроприносином®. Гроприносин® назначали по 250 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней в сочетании с полиоксидонием 6 мг по 1 свече 1 раз в сутки. На курс лечения 10 свечей. К лечению добавлена лазерная терапия на биологически активные точки и эндоларингеально. Лечение проводили курсами по 14 дней с интервалом в 1 месяц. Наряду с вышеуказанным лечением детям проводили комплекс дыхательных и голосовых упражнений для восстановления голосовой функции. Фонопедические упражнения и психотерапии играли важную роль в реабилитации пациентов в послеоперационном периоде. Рецидив папиллом выявлен у 8 больных, из них 6 пациентов оперированы дважды, 2 пациента - трижды. В 7 случаях однократно произведено удаление папиллом. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,5$ мес. За период наблюдения проведено 33 вмешательства по удалению папиллом, что в среднем составило 2,2 операции на 1 пациента.

В 7 группу (ретроспективная) вошли дети 10 - 12 и 13 - 15 лет из-за малого количества - 11 чел. После эндоларингеального удаления папиллом применялся курс противорецидивной терапии тактивиним и ацикловиром. Тактивин вводили п\к ежедневно в течение 10 дней в комплексе с ацикловиром. Последующее введение препарата - по 1 инъекции 1 раз в 10 дней в течение 3 мес. Ацикловир назначали по 1 таблетке (200 мг) 4 раза в день. Продолжительность лечения 5 дней. Для подавления рецидивов инфекции назначали по 1 таблетке (200 мг) 4 раза в день или по 2 таблетки 2 раза в день. Однократно папилломы удалены 3 пациентам, дважды - 4 больным, трижды - 4. Произведено 31 вмешательство на гортани, в среднем, по 2,7 вмешательства на 1 больного. Средний срок периода ремиссии составлял $8 \pm 0,3$ мес.

7 группа (проспективная) была также укомплектована из детей 10 - 12 и 13 - 15 лет - 13 чел. После удаления папиллом, детям назначали кагоцел в первые два дня - по 1 таблетке 3 раза в сутки, в последующие 2 дня - по 1 таблетке 2 раза в сутки. На курс продолжительностью 4 дня - 10 таблеток, перерыв в течение 5 дней, затем цикл повторяли. Длительность профилактического курса 2 месяца с

перерывами в 5 дней. Гроприносин® назначали по 250 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней. Затем проводили еще 2 курса, каждый с интервалом в 1 месяц. Пациенты также получали лазерную терапию. Повторное хирургическое вмешательство дважды потребовалось 5 пациентам, трижды - 2 пациентам, однократно - 6 пациентам. Проведено 29 операций, что в среднем составляло 2,2 операции на пациента. Межрецидивный период равнялся $12 \pm 0,4$ мес.

Необходимо подчеркнуть, что после лечения на втором и третьем этапах наблюдалось увеличение продолжительности межрецидивного периода и уменьшение частоты рецидива.

Наряду с вышеуказанным лечением детям проспективной части исследования проводили комплекс дыхательных и голосовых упражнений для восстановления голосовой функции. Фонопедические упражнения и психотерапия играли важную роль в реабилитации пациентов в послеоперационном периоде.

Хорошие результаты лечения в ретроспективной группе были у 53 (37,9%) детей, из них мальчиков - 33 (23,6%), девочек - 20 (14,3%), удовлетворительные - у 55 (39,3%) детей, мальчиков - 33 (23,6%), девочек - 22 (15,7%) и неудовлетворительные - у 32 (22,9%), из них мальчиков - 15 (10,7%), девочек - 17 (12,1%).

За период наблюдения произведено 353 операции по удалению папиллом. Время установления диагноза папилломатоз гортани от момента начала заболевания в среднем равнялась $1,8 \pm 0,02$ года. При этом количество операций у отдельно взятого пациента в среднем составило 2,5 случая на ребенка.

Таким образом, наибольший межрецидивный период в ретроспективной группе детей достигнут при сочетании хирургического лечения с комбинацией циклоферона и амиксина, циклоферона с гидрокортизоном, реафероном. У пациентов, которым проводилась монотерапия (только удаление папиллом) восстановительный период был дольше, а рецидивы наступали в более короткие сроки.

Хорошие результаты после проведенного лечения в проспективной части исследования выявлены у 57 (43,2%) детей, из них мальчиков - 35 (26,5%),

девочек - 22 (16,7%), удовлетворительные - у 52 (39,4%) детей, мальчиков - 33 (25%), девочек - 19 (14,4%) и неудовлетворительные - у 23 (17,4%), из них мальчиков - 11 (8,3%), девочек - 12 (9,1%).

За период наблюдения проведено 309 оперативных вмешательств по удалению папиллом гортани, меньше, чем в ретроспективной группе (353 операции), что свидетельствует об эффективности лечения в проспективной группе. Время установления диагноза «папилломатоз гортани» от момента начала заболевания в среднем равнялось $1,1 \pm 0,03$ года, в ретроспективной - $1,8 \pm 0,02$ года. Количество операций у отдельно взятого пациента составляло 2,2 - 2,3 случая на 1 пациента.

Как видно из сравнительного анализа, количество операций у отдельно взятого ребенка в проспективной группе меньше, чем в ретроспективной. В проспективной группе диагноз ПГ ставился раньше, чем в ретроспективной, что также способствует повышению эффективности лечения.

В проспективной группе исследования оптимальные результаты получены при сочетании эндоларингеальной хирургии с циклофероном, полиоксидонием и лазерной терапией, эндоларингеальной хирургии в комбинации с полиоксидонием, гроприносином^R и лазерной терапией, эндоларингеальной хирургии в сочетании с кагоцелом, гроприносином^R и лазерной терапией. Хотя при использовании других комбинаций лекарственных препаратов с эндоларингеальной хирургией также получены удовлетворительные результаты. При этом все препараты характеризовались высокой безопасностью и хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать их использование при лечении детей разного возраста с ПГ.

Во всех группах на фоне лечения улучшились показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, что отражает уменьшение аэродинамического сопротивления в гортани в результате удаления папилломатозных масс.

Проведенное лечение способствовало улучшению цитологической и гистологической картины.

У детей с папилломатозом гортани во всех возрастных группах до лечения

наблюдались признаки иммунодефицита - снижение процентного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов, несущих CD3+, CD4+ и CD8+-рецепторы. Уровень CD16+-лимфоцитов был повышен, по сравнению с контрольной группой. Имела место напряженность иммунитета, на что указывало достоверное увеличение относительного и абсолютного содержания CD19+-лимфоцитов. Напряженность гуморального иммунитета выражалась в снижении содержания Ig A, M и G. После лечения возрастало относительное и абсолютное содержание CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов. Увеличение объема Т-системы сопровождалось повышением ее активности. Относительное и абсолютное число В - лимфоцитов относительно здоровых детей оставалось повышенным, но имело тенденцию к снижению.

У детей, инфицированных ВПЧ - 11 и ассоциацией ВПЧ - 6 с ВПЧ - 11, заболевание протекало тяжелее, с частыми рецидивами, короткими межрецидивными периодами.

Таким образом, понимание преимущества того или иного способа лечения позволяет применить их при различных клинических ситуациях, в зависимости от возраста, продолжительности болезни, изменений в иммунном и интерфероновом статусах. Результаты, полученные при анализе ретроспективной группы, послужили поводом к проведению дальнейшего изучения применения различных комбинаций лекарственных средств в сочетании с методами физического воздействия. Попытка выбора оптимального метода лечения направлена на уменьшение рецидивов заболевания, удлинение межрецидивных периодов, что в итоге будет способствовать улучшению качества жизни детей. Применение комбинированного способа лечения (эндоларингеальная хирургия, медикаментозная терапия и методы физического воздействия) продемонстрировали хорошие функциональные и клинические результаты. Лечение позволило восстановить работоспособность голосового аппарата, способствовало нормализации измененных показателей иммунного и интерферонового статусов. Применение струйного (инъекционного) метода искусственной вентиляции легких при эндоларингеальном удалении папиллом

обеспечивало выполнение операций при полном обзоре операционного поля с максимальным функциональным результатом. В ходе хирургического вмешательства папилломатозные образования удалены без повреждения здоровой ткани. Отмечалась низкая кровоточивость во время операции. Отсутствие случаев рубцевания в зоне хирургического вмешательства в послеоперационном периоде у детей с папилломатозом гортани показывает преимущества использования данной методики. Применение низко-интенсивного гелий-неонового лазера при лечении папилломатоза гортани у детей в послеоперационном периоде показало хорошие результаты, что можно расценивать, как замена применению другим методам физического воздействия. Мы выделяем лазеротерапию не как самостоятельный способ лечения при папилломатозе гортани, а как вспомогательный метод, который позволяет избежать осложнений эндоларингеальных хирургических вмешательств. Множество применяемых нами лекарственных средств является результатом индивидуального подхода к пациенту при подборе схемы лечения.

Таким образом, комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации детей с папилломатозом гортани способствовал разработке тактики, которая позволила повысить результативность лечения и достичь полноценной реабилитации детей. Комплексное лечение при ПГ - оптимальный способ, достоверно улучшающий голосовую и дыхательную функции гортани, качество жизни детей, оказывает позитивное влияние на иммунологическую реактивность организма, активизирует систему противовирусной защиты организма.

После удаления папилломатозных новообразований для профилактики рецидива заболевания необходима терапия противовирусными препаратами, иммуномодуляторами, индукторами интерферона. Лечение не гарантирует прекращение инфекционного процесса, не предотвращает выделения вируса из организма больного. Меры по предотвращению реализации механизма передачи ВПЧ сводятся к санитарно - просветительной работе, направленной на профилактику ранней сексуальной жизни, на пропаганду здорового образа жизни,

на информирование населения о папилломавирусной инфекции и мерах ее профилактики.

В настоящее время набирает обороты массовая вакцинация подростков против вируса папилломы человека (ВПЧ). Ежегодно, несмотря на высокую стоимость вакцины, многие страны внедряют данную прививку в свои национальные программы иммунизации. Вакцинация против ВПЧ является мерой профилактики.

В Республике Таджикистан вакцинация против ВПЧ не охватывает детей подростков и молодых женщин, не входит в календарь прививок. Из-за дороговизны вакцины профилактика ВПЧ не вошла в Национальную программу. Кроме того в Республике не развита система мониторинга, по распространенности вируса, так и вызываемых им заболеваний.

Анализ проведенного исследования показал всю сложность и неоднозначность проблемы ПГ у детей. Проблема требует разработки новых и совершенствование имеющихся подходов к лечению папилломатоза гортани у детей, основанных на иммунологических данных и показателях интерферонового статуса. Остается актуальным поиск этиотропных методов лечения папилломатоза гортани совместными усилиями оториноларингологов, иммунологов, вирусологов.

Заключение

Основные научные результаты исследования

1. При сравнении показателей ретроспективной и проспективной групп наилучшие результаты лечения отмечены в группе детей с папилломатозом гортани проспективной части исследования. За период наблюдения в ретроспективных группах произведено 353 удаления папиллом, что в среднем составляет 2,5 операции на 1 пациента, в проспективной части исследований произведено 309 хирургических вмешательств по удалению папиллом. В среднем, количество операций на 1 пациента составляло 2,2 - 2,3. Время установления диагноза «папилломатоз гортани» от момента начала заболевания в проспективной группе равнялось $1,1 \pm 0,03$ года, в ретроспективной группе - $1,8 \pm 0,02$ года [3-А, 7-А, 9-А, 16-А, 22-А, 47-А].

2. Значимыми факторами риска возникновения папилломатоза гортани у детей являются: рождение юными матерями ($19 \pm 0,3$ лет), первый ребенок в семье - 92 (69,7%), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матери - 34 (25,8%), рождение через естественные родовые пути - 110 (83,3%), хронические заболевания ЛОР-органов - 95 (72%), неблагоприятный семейный анамнез по папилломавирусной инфекции - 56 (42,4%), отягощенный аллергологический анамнез - 40 (30,3%), родственные браки - 18 (13,6%), характер питания: достоверно меньшее количество детей $35,5 \pm 3,4\%$ на естественном вскармливании, по сравнению с искусственным $50,2 \pm 4,3\%$ [10-А, 14-А, 16-А, 47-А].

3. Для успешного проведения прямых эндоларингеальных вмешательств при папилломатозе гортани у детей необходимо применение комбинированного наркоза с искусственной вентиляцией легких методом инъекции кислорода. Применение данного способа позволяет не только более щадяще, но и более радикально удалять папилломы под контролем микроскопа [5-А, 8-А, 17-А, 18-А, 60-А].

4. Ретро - и проспективный анализ показывает, что комбинированный метод является более эффективным и позволяет достичь средней продолжительности

межрецидивного периода до $12 \pm 0,2$ месяцев, что превышает эффективность лечения папилломатоза гортани с применением только эндоларингеального удаления папиллом, продолжительность межрецидивного периода при котором составляет $4,8 \pm 0,1$ месяцев. Применение комбинированного способа лечения (эндоларингеальная хирургия, медикаментозная терапия и методы физического воздействия) продемонстрировали хорошие функциональные и клинические результаты [6-А, 8-А, 18-А, 41-А].

5. При папилломатозе гортани у детей выявлено снижение числа Т-лимфоцитов ($CD3+$, $CD4+$ и $CD8+$ лимфоцитов), $CD4/CD8$, повышение числа $CD16+$ и $CD19+$ -клеток, угнетена способность лейкоцитов продуцировать ИФН- α и ИФН- γ . Лечение с применением иммуностимулирующих и противовирусных средств способствует статистически значимому повышению показателей клеточного иммунитета с одновременным понижением уровней $CD16+$ и $CD19+$ -клеток, усилению синтеза ИФН- α и ИФН- γ . Колебания в иммунном и интерфероновом статусах совпадают с изменениями клинического течения ПГ, что проявляется удлинением ремиссии [4-А, 20-А, 21-А, 26-А, 32-А, 38-А, 55-А].

6. Для профилактики рецидива заболевания необходима терапия не только противовирусными препаратами, иммуномодуляторами, индукторами интерферона, методами физического воздействия, но и реабилитационные мероприятия с проведением фонопедических упражнений и психотерапии, которые способствуют улучшению работоспособности голосового аппарата [1-А, 18-А, 49-А, 50-А, 57-А].

7. С целью предупреждения частого рецидивирования папилломатоза гортани у детей, показана необходимость проведения всестороннего комплексного обследования. Лечение папилломатоза гортани проводить совместными усилиями оториноларингологов, иммунологов, вирусологов, педиатров, гинекологов [15-А, 28-А, 40-А, 49-А, 50-А, 53-А].

Рекомендации для практическому использованию результатов

1. В диагностику папилломатоза гортани у детей необходимо включить: анамнез заболевания, прямую и непрямую ларингоскопию, фиброларингоскопию, видеоларингоскопию, спирометрию, гистологические и цитологические исследования, исследование иммунного и интерферонового статусов, ПЦР - диагностика. Предлагаемая схема обследования пациентов с папилломатозом гортани оптимизирует период обследования, сокращает сроки лечения больных и позволяет на ранних сроках выявить рецидив заболевания [71-А, 74-А, 80-А].

2. При планировании эндоларингеального вмешательства имеет большое значение выбор наиболее эффективного и щадящего метода эндоларингеальной операции, правильный подбор модели ларингоскопа и его размеров [74-А, 79-А].

3. Для проведения общей анестезии при эндоларингеальных хирургических вмешательствах у пациентов с папилломатозом гортани оптимальным является использование комбинированного наркоза с искусственной вентиляцией легких методом инъекции кислорода. Хирургическое вмешательство производить с применением микроскопа [72-А, 73-А, 74-А].

4. Для повышения эффективности противорецидивной терапии папилломатоза гортани у детей рекомендуется применение комплексного лечения, представляющего собой сочетание эндоларингеального удаления папиллом гортани с применением низкоинтенсивного излучения гелий-неонового лазера, а также противовирусных (ацикловир, полиоксидоний, изопринозин, гроприносин), противоопухолевых (проспидин) и иммунных препаратов (препараты тимуса - тактивин, рекомбинантные интерфероны - виферон, генферон ЛАЙТ, реаферон ЕС, индукторы интерферона — циклоферон, амиксин, кагоцел) [71-А, 75-А, 76-А, 77-А, 78-А, 79-А, 80-А].

5. Использование индукторов ИФН и иммуномодулирующих средств с целью профилактики рецидива папилломатоза гортани у детей целесообразно после эндоларингеального удаления папиллом, а также в межрецидивном периоде [71-А, 73-А, 80-А].

6. Всем детям с папилломатозом гортани требуется длительное диспансерное наблюдение, как и матерям с генитальными кондиломами и другими папилломавирусными инфекциями. Рекомендуется интеграция профилактических мероприятий в поликлиниках и общеобразовательных учреждениях [72-А, 73-А].

7. Для профилактики развития рецидива папилломатоза гортани, необходимо проведение комплексного обследования больных, позволяющее повысить эффективность и качество лечения детей [73-А, 80-А].

Список литературы

Список использованных источников

- [1] Алехина К.А. Иммунологические особенности течения папилломавирусной инфекции /К.А.Алехина, О.С.Абрамовских, А.Ю.Савочкина //Мат. научно-практ. конф. «От эпидемиологии к диагностике актуальных инфекций». - 2014. - Т. 4, № 1. - С. 51.
- [2] Анализ эффективности комбинированного лечения больных папилломатозом гортани /В.М.Свистушкин [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2017. - Т. 82, № 1. - С. 47 - 51.
- [3] Барабанов Р.Е. Восстановление голосовой функции у детей с папилломатозом гортани /Р.Е.Барабанов //Вестн. по педагогике и психологии Южной Сибири. - 2015. - № 4. – С. 26 - 38.
- [4] Бойко Н.В. Обнаружение вируса папилломы человека при гиперпластических процессах в ЛОР-органах /Н.В.Бойко, С.Н.Панченко //Вестн. оторинолар. – 2017.– Т. 82, № 2. - С. 51– 54.
- [5].Богомильский М.Р. Особенности акустического анализа голоса у детей /М.Р.Богомильский, Е.Ю.Радциг, Д.В.Дегтярева // Вестник РГМУ.- 2013.- № 3. - С. 48 – 51.
- [6] Борисов А.Г. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях /А.Г.Борисов, А.А.Савченко, И.В.Кудрявцев //Инфекция и иммунитет. - 2015. - Т. 5, № 2. - С. 148 – 156.
- [7] Булгакова В.А. Практика клинического применения азоксимера бромид (Полиоксидоний®) для терапии и профилактики респираторных инфекций /В.А.Булгакова //Рос. аллергол. журн. - 2014. - № 3. - С. 73 - 81.
- [8] Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций /А.А.Баранов [и др.] //Вопр. соврем педиатрии.- 2017.- Т. 16, № 2. - С. 107 - 117.
- [9] Вакцинация против ВПЧ - ассоциированных заболеваний и рака шейки матки теоретические и практические аспекты /В.Н.Прилепская [и др.]

- //Медицинский совет. - 2016. - № 12. - С. 120 - 125.
- [10] Василевский И.В. Клинико-фармакологическая стратегия использования в педиатрической практике индукторов интерферона /И.В.Василевский //Педиатрия. Восточная Европа. - 2015. - № 1. - С. 88 - 100.
- [11] Вайцеховская А.Е. Папилломавирусная инфекция человека – одна из наиболее часто диагностируемых инфекций в мире /А.Е.Вайцеховская [и др.] //Вестник Ферона. - 2017. - № 4. - С. 3 - 5.
- [12] Влияние вакцинопрофилактики против ВПЧ и ПВИ на состояние местного и общего иммунитета у беременных / Е.В.Данилова [и др.] //Вестник Ферона. - 2017. - № 4. - С. 6 – 13.
- [13].Волкова К.Б. Сравнительный анализ результатов лечения двух групп больных папилломатозом гортани /К.Б.Волкова, А.С.Марченко //Рос. оторинолар. - 2016. - № 1. - С. 48 - 51.
- [14] Волкова К.Б.Комбинированный способ ведения больных папилломатозом гортани в сочетании хирургического и консервативного лечения: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03 /Волкова Карина Борисовна.–М., 2017.- 24 с.
- [15] Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний /Ф.Ч.Шахтактинская [и др.] // Пед. фармакол.- 2015. - Т. 12, № 1. - С. 74 – 78.
- [16] Горкина О.К. Характеристика показателей гуморального иммунного ответа слизистой оболочки ротовой полости у пациентов с распространенным папилломатозом гортани, осложненным рубцовым стенозом /О.К.Горкина, П.В.Павлов // Рос. оторинолар. - 2015. - № 6. - С. 31 - 35.
- [17] Гусейнов И.Г. Комбинированное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани с применением углекислотного лазера и фотодинамической терапии: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03 /Гусейнов Исмаил Гасанович.– М., 2018. - 42 с.
- [18] Диагностическая ценность виртуальной ларингоскопии /Я.Л.Манакова [и др.] //Russian Electronic J. of Radiology. - 2015. - Т. 4, № 5. - С. 24 - 32.
- [19] Довлятханова Э.Р. Дифференцированный подход в лечении заболеваний

- гениталий у женщин, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией /Э.Р.Довлетханова, В.Н.Прилепская // Акуш. и гинекол. - 2015. - № 10. - С. 118 - 124.
- [20] Достижения и перспективы использования лазерного излучения в оториноларингологии /А.С.Лапченко [и др.] //Материалы XIX съезда оторинолар. России: Казань, 2016. - С. 46.
- [21] Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадтивалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний /И.А.Дьяков //Мед-ский совет. - 2016. - № 19. - С. 103 – 108.
- [22] Дьякова С.Э. Новые возможности исследования функции внешнего дыхания у детей /С.Э.Дьякова, Ю.Л.Мизерницкий //Рос. вест. перинатол. и педиатрии. - 2018. - Т. 63, № 4. - С. 79 - 83.
- [23] Егоров В.И. Папилломатоз гортани у детей: современное состояние проблемы /В.И.Егоров, Д.М.Мустафаев, А.О.Кочнева //Вестн. оторинолар. - 2018. - Т. 83, № 5. - С. 84 - 90.
- [24] Ершов Ф.И. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях /Ф.И.Ершов, А.Н.Наровлянский //Вопросы вирусологии.- 2015. - № 2.- С. 5 - 10.
- [25] Жайсакова Д.Е. Комплексный подход в лечении папилломатоза гортани /Д.Е.Жайсакова, Д.М.Муканова, М.Б.Калтаева //Вестн. КазНМУ. - 2017. - № 3. - С. 94 - 95.
- [26] Жукембаева А.М. Инфекции, передающиеся половым путем, при беременности: влияние на ее исход, возможности профилактики и лечения /А.М. Жукембаева //Вестник КРСУ.- 2016. - Т. 16, № 11. - 115 -117.
- [27] Заболотный Д.И. Использование противовирусной вакцины в профилактике рецидивов папилломатоза гортани /Д.И.Заболотный, М.Б.Самбур // Мат. III Петербургского форума оторинолар. России. – СПб., 2014. – С. 317.
- [28] Ильинская Е.В. Современные представления об ультраструктурном строении папилломы гортани /Е.В.Ильинская, Ю.Е.Степанова, О.И.Коноплев //Рос. оторинолар. - 2015. - Т. 78, № 5. - С. 34 - 39.

- [29] Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей /М.С.Савенкова [и др.] //Детские инфекции.- 2016.- № 2.- С. 45 - 51.
- [30] Исаков В.А. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций /В.А.Исаков, Д.В.Исаков // Антибиотики и Химиотерапия. - 2014. - Т. 59. - С. 11 - 12.
- [31] Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней /А.А.Шульдяков [и др.] //Антибиотики и Химиотерапия. - 2018. - Т. 63, № 3. - 4. - С. 28 - 36.
- [32] Каткова Н.Ю. Внутриутробное инфицирование при папилломавирусной инфекции у беременных /Н.Ю.Каткова, Н.А.Кабатин. О.В.Качалина // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2015. - № 1.- С. 32 -37.
- [33] Кириллов В.И. Применение Циклоферона при заболеваниях детского возраста /В.И.Кириллов //Практика педиатра. - 2017. - № 2. - С. 12 - 15.
- [34] Клініко - вірусологічні особливості у хворих на папіломатоз гортані /Д.І.Заболотний [и др.] //Журн. вушних, носових і горлових хвороб, - 2014. - № 3. - С. 59 - 64.
- [35] Клинический случай папилломатоза гортани у пациента с коинфекцией (ВИЧ и гепатит) / О.Н.Сопко [и др.] //Рос. оторинолар. - 2014.- № 2. - С. 129 - 133.
- [36] Колесникова О.М. Молекулярно - генетические особенности у больных папилломатозом гортани /О.М.Колесникова, Г.В.Портнов, В.А.Голланд //Рос. оторинолар. - 2015. - Т. 74, № 1. - С. 59 - 62.
- [37] Колотилов Л.В. Транстрахеальная струйная вентиляция в эндоскопической хирургии гортани /Л.В.Колотилов, С.А.Карпищенко, В.Е.Павлов //Folia Otorhinolaryngol. et Pathol. Respir. - 2016. - Vol. 22, № 2. - P. 12 - 19.
- [38] Комбинированное лечение больных папилломатозом гортани /В.М.Свистушкин [и др.] // Вестник РГМУ. - 2015. - № 1. - С. 53 - 56.
- [39] Комплексный подход к лечению больных с респираторным папилломатозом гортани /Е.А.Кирасирова [и др.] //Вестн. Каз. НМУ.- 2015.- № 2.- С.117- 119.
- [40] Коровкина Е.С. Рецидивирующий папилломатоз трахеи в сочетании с брон-

- хиальной астмой /Е.С.Коровкина, О.О.Магаршак //Тер. архив. - 2016. - Т. 88, № 3. - С. 84 - 88.
- [41] Кочнева А.А. Способ комбинированного лечения папилломатоза гортани /А.А.Кочнева, Д.М.Мустафаев, А.С.Марченко //Рос. оторинолар.- 2015.- №1. - С.72 - 76.
- [42] Кудряшов А.В. Заболевания, вызываемые вирусами папилломы человека низкого онкогенного риска / А.В.Кудряшов, М.К.Иванов //Новости «Вектор - Бест» (информационный бюллетень). - 2016. - Т. 81, № 3. - С. 2 - 8.
- [43] Лазеры в оториноларингологии /А.И.Крюков [и др.] /Вестн. оторинолар. - 2016.- № 6. - С. 62-66.
- [44] Лечебная тактика у больных с распространением респираторного папилломатоза на легкие /М.А.Рябова [и др.] //Folia Otorhinolaryngol. et Pathol. Respir. - 2014. - Т. 20, № 4. - С. 52 - 62.
- [45] Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков /О.Ф.Лукина //Прак. Пульмонолог.- 2017. - № 4. - С. 39 – 44.
- [46] Лусс Л.В. Современные взгляды на иммуномодулирующую терапию при респираторных инфекциях у взрослых и детей: преимущества Полиоксидония /Л.В.Лусс //Эффективная фармакотерапия.-2015.-Т. 48, № 2-3. - С. 24- 32.
- [47] Мазин Н.К. Влияние циклоферона на эффективность фармакотерапии инфекционных заболеваний широкого спектра у детей и взрослых. Систематический обзор и метаанализ /Н.К.Мазин, П.В.Мазина, Д.В.Редькина //Антибиотики и Химиотерапия. - 2018. - Т. 63. - С. 31 - 40.
- [48] Малец Ю.Л. Оптимизация комплексных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у взрослых с рецидивирующим папилломатозом гортани /Е.Л.Малец //Оторинолар. Вост. Европа. - 2015. - Т. 20, № 3. - С. 63 - 70.
- [49] Малец Е.Л. Патогенетический метод комплексного лечения рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых /Е.Л.Малец, Ж.Г.Романова //Оторинолар. Вост. Европа. - 2016. - № 4. - С. 587 - 593.

- [50] Малец Е.Л. Вторичная медицинская профилактика рецидивов папилломатоза гортани у взрослых: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03 /Малец Елена Леонидовна. - Минск, 2018. - 24 с.
- [51] Малыгина В.В. О некоторых способах голосовой реабилитации после операции на гортани /В.В.Малыгина //Вест. Мед. ин-та «РЕАВИЗ». - 2018. - № 5. - С. 61 - 64.
- [52] Мрочко И.В. Медико-социальные факторы реабилитации больных рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани /И.В.Мрочко, А.А.Корнеев //Рос. оторинолар. - 2013. - Т. 64, № 3. - С. 120 - 123.
- [53] Мультиспиральная компьютерная томография рубцового стеноза гортани /А.И.Крюков [и др.] // Мед-ский совет. - 2013. - № 2. - С. 60 - 62.
- [54] Мустафаев Д.М. Современные тенденции в лечении респираторного папилломатоза //Д.М.Мустафаев, К.Б.Волкова, П.Г.Евграфов //Рос. оторинолар. - 2015. - Т. 74, № 1. - С. 76 - 83.
- [55] Мустафаев Д.М. Эпидемиологические аспекты папилломатоза гортани в Московской области /Д.М.Мустафаев, В.И.Егоров, К.Б.Волкова //Рос. оторинолар. - 2015. - № 4. - С. 79 - 82.
- [56] Мустафаев Д.М. Эпидемиологические данные папилломатоза гортани в Московской области //Д.М.Мустафаев, В.И.Егоров //Научно-практ. журн. Наука и инновации в мед-не. - 2018. - Т. 9, № 1. - С. 19 - 21.
- [57] Накопленный опыт лечения респираторного папилломатоза у взрослых /В.М.Свистушкин [и др.] //Сибирский мед. журн. - 2015. - № 8. - С. 69 - 73.
- [58] Нажмудинов И.И. Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.01.03 /Нажмудинов Ибрагим Исмаилович. - М., 2018. - 42 с.
- [59] Наджимутдинова Н.Ш. Комплексное лечение рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей /Н.Ш.Наджимутдинова, Ш.Э.Амонов // Оторинолар. Вост. Европа. - 2014. - Т. 15, № 2. - С. 12 - 15.
- [60] Новые возможности в реабилитации больных с рубцовыми стенозами

- гортани и трахеи /Н.Н.Лазаренко [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2014. - № 3. - С. 23 - 26.
- [61] Новые возможности хирургического лечения хронических стенозов гортани и шейного отдела трахеи / Н.А.Дайхес [и др.] // Вестник РГМУ. - 2015. № 1. - С. 57 - 59.
- [62] Новые подходы к лечению больных папилломатозом гортани /В.М.Свистушкин [и др.] //Новые технологии в оториноларингологии: Сб. статей Всерос. науч.-практ. конф с междунар. участием. - 2014. - С. 376 - 385.
- [63] Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста /М.В.Кушнарёва [и др.] //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - 2016. - № 3. - С. 12 - 21.
- [64].Оценка лечебной эффективности двух отечественных препаратов рекомбинантного интерферона α -2b для интраназального введения (Генферон лайт[®] и Гриппферон[®]) при ОРВИ у детей грудного и раннего возраста /Л.В.Осидак [и др.] //Педиатрия.- 2017. - Т. 96, № 2. - С. 74 - 80.
- [65] Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания /Н.В.Зароченцева [и др.] //Леч. Врач. - 2017. - № 4. - С. 56 - 63.
- [66] Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения /Е.И.Юнусова [и др.] //Леч. Врач. - 2018.- № 5. - С. 56 - 59.
- [67] Папилломавирусная инфекция у сексуально активных женщин репродуктивного возраста, возможности безопасной и эффективной терапии /Ю.Н.Перламутров [и др.] //Рос. вест. акуш. гинекол. – 2014, - Т. 14. № 6. - С. 90 - 93.
- [68] Папилломатоз как критерий формирования группы риска по раку гортани /О.В.Черемисина [и др.] //Вестн. оторинолар.- 2015. - Т. 80, № 1. - С. 39 - 43.
- [69] Патоморфологические и иммуногистохимические особенности исследования операционного и биопсийного материала при предраковых заболеваниях гортани /И.И.Нажмудинов [и др.] //Astana Medical Journal. Специальный выпуск.- 2016. - № 1. - С. 200 - 204.
- [70] Петров Ю.А. Репродуктивное здоровье женщины при папилломатозной

- инфекции /Ю.А.Петров, А.Г.Алехина, А.Е.Блесманович //Главный врач. - 2018. - Т. 63, № 4. - С. 51 - 54.
- [71] Портнов Г.В. Лазерная хирургия и фотодинамическая терапия в лечении больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03 /Портнов Глеб Валерьевич.-СПб, 2016.- 21 с.
- [72] Портнов Г.В. Повышение эффективности и безопасности лечения больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи /Г.В.Портнов //Сб. тез. XX Санкт-Петербургской Ассамблеи Молодых ученых и специалистов. – 2015. – С. 203.
- [73] Предраковые заболевания гортани у детей /И.И.Нажмудинов [и др.] //Медский совет. - 2018. - № 2 - С. 242 - 246.
- [74] Проблема папилломатоза гортани у взрослых - пути преодоления /В.М.Свистушкин [и др.] // Научно-практ. журн. постдипломное образование в мед-не. - 2019.- № 1. - С. 10 - 30.
- [75] Профилактика, комплексное лечение и реабилитация острых респираторных инфекций у детей с участием индукторов интерферона /И.М.Лысенко [и др.] //Охрана материнства и детства. - 2014. - Т. 23, № 1. - С. 89 - 93.
- [76] Применение рекомбинантного альфа - 2b - интерферона (ВИФЕРОН[®]) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста /И.Н.Захарова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 3. - С. 6 - 14.
- [77] Радциг Е.Ю. Нарушения голоса в различные периоды его становления: причины и алгоритм ведения пациентов /Е.Ю.Радциг, Н.В.Ермилова //РМЖ. - Раздел оторинолар. - 2016. - № 4. - С. 217 - 220.
- [78] Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ - ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области / В.И.Краснопольский [и др.] // Рос. вестн. акуш. гинекол. - 2015. - Т. 15, № 3. - С. 9 - 14.
- [79] Рентгено-бронхолегочные методы диагностики и лечения рецидивирующего папилломатоза верхних и нижних дыхательных путей у взрослых /М.А.Рябова [и др.] //Лучевая диаг. и тер.– 2015. - № 3. - С. 44 - 52.
- [80] Рецидивирующий респираторный папилломатоз: оценка клинического

- течения /М.А.Рябова [и др.] //Folia Otorhinolaryngol. et Pathol. Respir. - 2015. - Т. 21, № 4. - С. 4 - 9.
- [81] Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления) /В.И.Краснопольский [и др.] //Рос. Вестник акушера - гинеколога. - 2016. - № 2. - С. 30 - 36.
- [82] Рябова М.А. Фотодинамическая терапия при распространенных формах респираторного папилломатоза /М.А.Рябова, М.Ю.Улупов, Г.В.Портнов //Врач. - 2016. - № 2. - С. 33 - 36.
- [83] Сагымбаева А.А. Папилломатоз гортани у детей //А.А.Сагымбаева, А.А. Сагымбаева //Актуальные вопр. современной мед-ны: Материалы Междунар. конф. Прикаспийских гос. – Астрахань, 2016. - С. 186 - 188.
- [84].Свистушкин В.М. Современное состояние проблемы респираторного папилломатоза гортани /В.М.Свистушкин, К.Б.Волкова //РМЖ. - Раздел. оторинолар. - 2015. - № 3. - С. 1377- 1380.
- [85] Свистушкин В.М. Применение метода узкоспектральной эндоскопии в диагностике злокачественных заболеваний гортани /В.М.Свистушкин, Н.Д. Чучуева //Мед-ский совет. - 2017.- № 8. - С. 104 - 107.
- [86] Ситников В.П. Роль перинатальной передачи и персистенции вируса папилломы человека в развитии ювенильного респираторного папилломатоза //В.П.Ситников, С.С.Кравченко, А.Э.Шевченко //Вестн. оторинолар. - 2015. - Т. 80, № 4. - С. 90 - 94.
- [87] Современные аспекты лечения папилломатоза гортани /Г.И.Гусейнов [и др.] //Вест. Дагест. гос. мед. акад. - 2016. - Т. 20, № 3. - С. 81 - 85.
- [88] Солдатский Ю.Л. Современные тенденции в детской ларингологии /Ю.Л. Солдатский //Материалы XIX съезда оторинолар.-России: Казань, 2016. - С. 174 - 175.
- [89] Старостина С.В. Послеоперационная реабилитация голоса /С.В.Старостина, В.М.Свистушкин, Е.Б.Ракунова //Мед-ский совет. - 2019. - № 8. - С. 122 - 126.
- [90] Тулебаев Р.К. Особенности хирургического метода лечения

- рецидивирующего папилломатоза гортани у детей /Р.К.Тулебаев, А.Ж.Бекпан, О.М.Газизов //Материалы XIX съезда оторинолар. России. - Казань, 2016. - С. 182.
- [91] Тулебаев Р.К. Важность фиброларингоскопии в диагностике заболеваний гортани у детей /Р.К.Тулебаев, А.Ж.Бекпан, О.М.Газизов //Материалы XIX съезда оторинолар. - России: Казань, 2016. - С. 183.
- [92] Усманова С.Ш. Современный подход к лечению рецидивирующего ювенильного папилломатоза гортани /С.Ш.Усманова, Н.Н.Абдуллаева //Рос. оторинолар. - 2017. - Т. 87, № 2. - С. 88 - 90.
- [93] Факторы риска респираторного папилломатоза детей /Е.И.Мирошниченко [и др.] //Folia Otorhinolaryngol. et Pathol. Respir.- 2014. - Vol. 20, № 3.- С.53- 59.
- [94] Фотодинамическая диагностика папилломатоза гортани с применением 5-Аминолевулиновой кислоты /И.Г.Гусейнов [и др.] //Мед-ский совет. - 2019. - № 11. - С. 195 - 199.
- [95] Харитоновна Л.А. Опыт применения Циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей /Л.А.Харитоновна, О.Е.Исрафилова // Рос. вестн. перинатол и педиатр. - 2018. - Т. 63, № 3. - С. 98 - 104.
- [96] Целесообразность применения иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей с аллергической патологией /Н.Л.Кунельская [и др.] // Мед-ский совет.-2015.-№ 15. - С. 36-39.
- [97] Цыпленкова С.Э. Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей /С.Э.Цыпленкова, Ю.Л.Мизерницкий //Рос. вестн. перинатол. и педиатр. - 2015. - Т. 60, № 5. - С. 14 - 20.
- [98] Чернокур А.А. Современные тенденции в лечении папилломатоза гортани /А.А.Чернокур //Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2014. - № 4.- С. 63 - 65.
- [99] Эндоларингеальная хирургия и фотодинамическая терапия – двухэтапное лечение больных вирус-ассоциированным рецидивирующим папилломатозом гортани /А.А.Гладышев //Фотодинамическая терапия и

- фотодиагностика. - 2014. - № 1. - С. 33.
- [100] Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор /А.Д.Макацария [и др.] //Акушерство, гинекология и репродукция. - 2019. - Т. 13, № 2. - С. 132 - 154.
- [101] Эффективность низкомолекулярного индуктора интерферона Амиксина[®] в лечении и профилактике хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей /А.Е.Шульженко [и др.] //Рос. биотер. журн. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 66 - 75.
- [102] Ювенильная форма рецидивирующего респираторного папилломатоза у взрослых / С.А.Карпищенко [и др.] // Журн. Голова и Шея. - 2015. - № 4.- С. 55 - 56.
- [103] Яковлева О.В. Беременность и вирус папилломы человека / О.В.Яковлева, Т.Н.Глухова, И.Е.Рогожина //Леч. Врач. - 2019. - № 2. - С. 70 - 73.
- [104] A case of Recurrent Respiratory Papillomatosis Successfully Removed Via Endoscopic Argon Plasma Coagulation (APC) With No Evidence of Recurrence /J.L.Wong [et al.] //Med. J. Malaysia. - 2014. - Vol 69, № 4. - P. 195 - 196.
- [105] A case report of recurrent respiratory papillomatosis progressed into a locoregionally advanced laryngeal carcinoma / C.Tiple [et al.] //Int. J. of the Bioflux Society. - 2015. - Vol. 7, № 4. - P. 260 - 263.
- [106] A case of recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation, HPV11 DNAemia, high L1 antibody titre and a fatal papillary endocardial lesion /P.S.Mauz [et al.] //Virology J.- 2014. - Vol. 11, № 1. - P. 114 - 119.
- [107] Adebola S.O. Impediments to clinical diagnosis and management of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis in Ilorin, Nigeria /S.O.Adebola, A.D. Dunmade //Open J. of Pediat. - 2013. - № 3. - P. 127 - 132.
- [108] Adult – onset recurrent respiratory papillomatosis: a review of disease pathogenesis and implications for patient counseling /S.Taliercio [et al.] //Jawa Otolaryngology. Head and Neck Surg. - 2015. - Vol. 141, № 1. - P. 78 - 83.
- [109] Adult recurrent respirator papillomatosis: a new therapeutic approach with

- regylated interferon alpha 2a (Peg-IFN α -2a) and GM-CSF /T.Suter-Montano [et al.] //Otolaryngol. Head. Neck. Surg.- 2013. - Vol. 148, № 2.- P. 253 - 260.
- [110] Age of onset of recurrent respiratory papillomatosis: a distribution analysis /M.R.San Giorgi [et al.] // Clin. Otolaryngol. - 2016.- Vol. 41, № 5. - P. 448- 453.
- [111] Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis /J.F.Bushinsky [et al.] //PLOS ONE. - 2019. - Vol. 6, № 4. P. 1- 19.
- [112] Ahn J. Adjuvant and Novel Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis /J.Ahn, R.A.Simon //Curr. Otorhinolaryngol. Reports. - 2016. - Vol. 4, № 2. - P. 67 - 75.
- [113] Andrew J.B. OR Management of Recurrent Respiratory Papilloma /J.B.Andrew, C.B.Paul //Curr. Otorhinolaryngol. Reports. - 2016. - № 4. - P. 76 - 84.
- [114] Anaesthetic Management of Child with Laryngeal Papilloma Causing Airway Obstruction /K.Kaur [et al.] //Int. Journal of Health Sciences and Research. - 2018. - Vol. 8, № 11 – P. 318 – 321.
- [115] A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program /D.Novakovic [et al.] //J. of Inf. Dis. - 2018. - Vol. 217, № 2. - P. 208 – 212.
- [116] Association between human papilloma virus Epstein-Barr virus coinfection and oral carcinogenesis /R.Jiang [et al.] //J. Oral. pathol. and medicine. - 2015. - Vol. 44, № 1. - P. 28 – 36.
- [117] A systematic review: Outcomes in adult recurrent respiratory papillomatosis treated with intralesional Cidofovir or Bevacizumab /S.Drejet [et al.] //Otolaryngol. Head. Neck.. Surg. - 2017. - Vol. 156. - P. 435 - 441.
- [118] Best S.R. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey /S.R.Best, M.Mohr, K.B.Zur //Laryngoscope.- 2017. - Vol. 127, № 10. -P. 2225 - 2229.
- [119] Campisi P. The Epidemiology of Recurrent Respiratory Papillomatosis /P.Campisi // Recurrent Respiratory Papillomatosis. Springer. - Toronto, 2017. - P. 19 – 21.

- [120] Chadha N.K. Impact on Quality of Life /N.K.Chadha // Recurrent Respiratory Papillomatosis. Springer. - Toronto, 2017. - P. 95 - 102.
- [121] Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation /A.G.Chuchalin [et al.] //Int. J. of COPD. - 2014. - № 3. - P. 963 – 974.
- [122] Chirilă M. Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis /M.Chirilă, S.D.Bolboacă //Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2014. - Vol. 271, № 5. - P. 1135 – 1142.
- [123] Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11 /R.E.A.Tjon Pian Gi [et al.] // J. Head Neck. - 2015. - Vol. 37, № 11. - P. 1625 - 1632.
- [124] Clinical outcomes in patients with recurrent or metastatic human papilloma virus-positive head and neck cancer /R.P.Dang [et al.] //Anticancer research. - 2016. - Vol. 36, № 4. - P. 1703 – 1709.
- [125] Clinical features and surgical treatment for Chinese juvenile onset current respiratory papillomatosis (JORRP) /W.Cui [et al.] //Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2017. - Vol. 274. - P. 925 – 929.
- [126] Coblation plus photodynamic therapy (PDT) for the treatment of juvenile onset laryngeal papillomatosis: case reports /C.Zhou [et al.] //World J. of Surgical Oncology. - 2014. - Vol. 275, № 12. - P. 2 - 6.
- [127] Combined Trimodality Treatment for Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: An Effective Way for Treatment /R.Bhardwaj [et al.] //Acta Scientific Otolaryngol. -2019. - Vol. 1, № 1. - P. 20 - 23.
- [128] Concurrent oral human papilloma virus infection in patients with recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study /H.Born [et al.] //Laryngoscope. - 2014. -Vol. 124, № 12. - P. 2785 - 2790.
- [129] Correia S. Recurrent respiratory papillomatosis of the airway: The experience of an endoscopic unit /S.Correia, J.Dionisio, J.D.da Costa //Rev. Port. Pneumol. - 2015. - Vol. 21, № 2. - P. 82 - 89.
- [130] Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis /R.Ivancic

- [et al.] //Laryngoscope Investig. Otolaryngol. - 2018. - Vol. 14, № 3 (1). - P. 22-34.
- [131] Deenadayal D.S. Coblation: An Alternative to CO2 Laser and Microdebrider for Laryngeal Papillomatosis /D.S.Deenadayal, N.Naeem, V.Bommakanti //Int. J. Otolaryngology and Head and Neck Surgery. - 2018. - № 7. - P. 47 – 54.
- [132] Derkay C.S. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2018 /C.S.Derkay, A.E.Bluher //Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2018. - Vol. 26, № 6. - P. 421 - 425.
- [133] Derkay C.S. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis /C.S.Dekay, A.E.Bluher //Otolaryngol. Clin. North. Am. - 2019. - Vol. 52, № 4. - P. 669 – 679.
- [134] Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis /L.J.Wicox [et al.] //Pediatr. Infect. Dis. - 2014. - Vol. 33, № 12. - P. 1283 – 1284.
- [135] Difficult Airway Management in Recurrent Respiratory Papillomatosis Patient during CO2 Laser Surgery / N.Peña-de-Buen [et al.] // Research. J. Ear, Nose and Throat. - 2017.- Vol. 1, № 1. - P. 1 – 4.
- [136] Diverse Endoscopic Techniques for Diagnosing Recurrent Respiratory Papillomatosis / C.P.Fisher [et al.] //Ear, Nose and Throat Journal.- 2019.- Vol. 98, № 8. - P. 473 – 474.
- [137] Donovan B. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: the benefits of quadrivalent human papillomavirus vaccination continue to accrue /B.Donovan, D.Callander //J. Infect. Dis. - 2018. - Vol. 217. - P. 1506.
- [138] Early infantile dysphonia as an alert symptom of juvenile laryngeal papillomatosis /A.M.Fita [et al.] //An. Pediatr.-2015.-Vol. 83, № 3.- P. 211-212.
- [139] Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis /J.S.Hermann [et al.] //Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.- 2016. - Vol. 83. - P. 94 – 98.
- [140] Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma /L.M.Gillison [et al.] //J. Clin. Oncol. - 2015.- Vol. 33.- P. 4 - 9.
- [141] Escobedo A.R. Reccurent respiratory papillomatosis: review and treatment Update /A.R.Escobedo, K.M.S.Sanbilana, J.L.T.Gonzalez //J. Otolaryngol Rhinol.

- 2018. - Vol. 4, № 1. - P. 1 – 4.
- [142] Estimating the Incidence and Prevalence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis in Publicly and Privately Insured Claims Databases in the United States /M.Marsico [et al.] //Sexuale Transmitted Disease. - 2014. - Vol. 41, № 5. - P. 300 - 305.
- [143] Etiopathogenesis of recurrent laryngeal papillomatosis and contemporary treatment strategies /M.Krstić [et al.] //Acta Medica Medianae. - 2014.- Vol. 53, № 4. - P. 64 – 74.
- [144] Exploring Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Minireview /S.A.Zephania [et al.] //Glob. J. Otolaryngol. - 2019. - Vol. 19, № 3. - P. 1- 5.
- [145] Expression of human papillomavirus and prognosis of juvenile laryngeal papilloma /J.Li [et al.] //Int. J. Clin. Exp. Med. - 2015. - Vol. 8, № 9. - P. 15521-15527.
- [146] Gerstein N.S. Obstructing Respiratory Papillomatosis /N.S.Gerstein, M.E.Spafford //Anesthesiology. - 2018. - Vol. 128, № 6. - P. 1239.
- [147] Goon P.K. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) – time for a reckoning? /P.K.Goon, U.S.Lars, S.Holder //Laryngoscope Investig Otolaryngol. - 2017. - Vol. 2, № 4. - P. 184 -186.
- [148] Griffin D.S. HPV Vaccines for Treatment and Prevention of Recurrent Respiratory Papillomatosis /D.S.Griffin, C.S.Derkay //Curr. Otorhinolaryngol. - 2016. - Vol. 4, № 2. - P. 85 – 89.
- [149] High-risk HPV types and head and neck cancer / D.S.Michaud [et al.] //Int. J. Cancer. - 2014. - Vol. 135, № 7. - P. 1653 – 1661.
- [150] High – dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis / D.R.Sidell [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2014. - Vol. 123, № 3. - P. 214 – 221.
- [151] HPV Type 6 and 18 Coinfection in a Case of Adult-Onset Laryngeal Papillomatosis: Immunization with Gardasil /V.Fancello [et al.] //Case Reports in Otolaryngology. - 2015. Vol. 121, № 5. - P. 1 - 4.
- [152] HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis -

- a 22-year retrospective clinical analysis /P.S.Mauz [et al.] //BMC Infect. Dis. - 2018. - Vol. 18, № 1. - P. 343.
- [153] Human papilloma virus and human papilloma virus vaccines /I.A.Abdelazim [et al.] //Мед-ский журн. Запад. Казахстана. - 2015. - Vol. 45, № 1. - С. 21 - 25.
- [154] Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis /I.Hočevar-Boltežar [et al.] //Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2014. - Vol. 271, № 12. - P. 3255 – 3262.
- [155] Human Papilloma Virus: Important Etiological Factor in Head and Neck Squamous Cell Carcinogenesis / Muhammad Kashif [et al.] //J. Cancer Biol. Res. - 2016. - Vol. 4, № 2.- P. 2 – 6.
- [156] Human Papillomavirus (HPV) Genotype Distribution in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) in Iran /N.S.Eftekhaar [et al.] //Asian Pac. J. Cancer Prev. - 2017. - Vol. 18, № 7. - P. 1973 – 1976.
- [157] Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis /R.E.A.Tjon Pian Gi [et al.] //Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2016. - Vol. 273. - P. 3231–3236.
- [158] Immunological tolerance of low-risk HPV in recurrent respiratory papillomatosis /R.Ivancic [et al.] //Clin. Exp. Immunol. - 2020 . - Vol. 199, № 2. - P. 131 – 142.
- [159] Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience /S.M.Garland // Clin. Infect. Dis. - 2016. - Vol. 63, № 4. - P. 519–527.
- [160] Impaired T cell – dependent humoral immune response associated with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis progression /X.Wu [et al.] //Scientific reports. - 2016. - № 6. - P. 363 - 378.
- [161] Implementation of Routine HPV Vaccination in the Management of Recurrent Respiratory Papillomatosis /Y.Yiu [et al.] //Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2019.- Vol. 128, № 4. - P. 309 – 315.
- [162] Intakorn P. Human papillomatosis genotyping and severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis /P.Intakorn, N.Sonsuwan //J. Med. Assoc. Thain. - 2014. - Vol. 97, Suppl. 6. - P. 136 - 141.

- [163] Irshad F. Perception of HPV in children /F.Irshad, S.Syed, S.Baig //Pakistan J. of Medicine and Dentistry. - 2014. - Vol. 3, № 1. - P. 48 - 52.
- [164] “Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: 10-year audit and Australian prevalence estimates”/D.Novakovic [et al.] //Laryngoscope. - 2016. -Vol. 126, № 6. - P. 2827 - 2832.
- [165] Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement and carcinomatous transformation /G.L.Mitsumoto [et al.] //Autops Case Rep. - 2018. - Vol. 8, № 3. - P. 1 – 7.
- [166] Kim M.T. Is recurrent respiratory papillomatosis manageable or curable disease? /M.T.Kim, A.S.Baizhumanova //Laryngoscope. - 2016. -Vol. 126, № 6. - P. 1359 – 1364.
- [167] Laryngeal papillomatosis in adults: clinical and therapeutic aspects /S.Ouraini [et al.] //J. of Appl. Sci. And Research. - 2015. - Vol. 3 (5). - P. 1- 4.
- [168] Laryngeal distribution of recurrent respiratory papillomatosis in a previously untreated cohort /P.A.Benedict [et al.] // Laryngoscope. - 2018. - Vol. 128, № 1. - P. 138 – 143.
- [169] Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case - control study) /M.Formanek [et al.] //Clin. Otolaryngol. - 2017. - Vol. 42, № 3. - P. 597 – 601.
- [170] Laryngopharyngeal Reflux is a potential risk factor for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis /M.Formanek [et al.] //Bio Med. Research. International. - 2019. - № 1. - P. 1 - 5.
- [171] Laryngotracheobronchial papillomatosis: chest CT findings /H.R.Fortes [et al.] //J. Bras. Pneumol. - 2017. - Vol. 43, № 4. - P. 259 – 263.
- [172] Laryngeal ultrasound and pediatric vocal fold nodules /J.Ongkasuwan [et al.] //Laryngoscope. - 2017. - Vol. 127. - P. 676 – 678.
- [173] Lupu I. The relationship between human papilloma virus genotyping and antiviral treatment in recurrent respiratory papillomatosis /I.Lupu, C.Sarafoleanu //Romanian J. of Rhinology. - 2013. - Vol. 3, № 10. - P. 95 – 102.

- [174] Malabanan M.L. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis in pregnancy: a case report /M.L.Malabanan, B.B.Zamora //Obstet Gynecol. Int. J. - 2018. - Vol. 9, № 1. - P. 82 – 87.
- [175] Martina D. Pulmonary Papillomatosis: a Rare Case of Recurrent Respiratory Papillomatosis Presenting with Multiple Nodular and Cavitory Lesions /D. Martina, A.Kurniawan, Ceva W.Pitoyo //Acta Medica Indonesiana. - 2014. - Vol. 46, № 4. - P. 238 – 243.
- [176] Meacham R.K. Comparison of cidofovir and the measles, mumps, and rubella vaccine in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis /R.K.Meacham, J.W.Thompson //Ear Nose Throat J. - 2017.- Vol. 96, № 2. - P. 69 - 74.
- [177] Management of laryngeal papillomatosis using coblation: another option of surgical intervention /R.Awad [et al.] //Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2019. - Vol. 276, № 3. - P. 793 - 800.
- [178] Multidimensional vocal assessment after laser treatment for recurrent respiratory papillomatosis /T.Kono [et al.] //Laryngoscope.-2017.-T.127, № 3.- P.679 - 684.
- [179] No association of recurrent respiratory papillomatosis aggressiveness and human type 6 and 11 /Rizka Fathoni Perdana [et al.] //Indonesian J. Tropical and Infectious Disease. - 2017. - Vol. 6, № 5. - P. 113-117.
- [180] Omland T. Risk Factors for Aggressive Recurrent Respiratory Papillomatosis in Adults and Juveniles /T.Omland [et al.] //PLOS ONE.- 2014. - Vol. 24.- P. 1- 13.
- [181] Onyirioha K.A. 16 – Year – Old Boy with a Rare Respiratory Papillomatosis Complication /K.Onyirioha, L.Seguias //Pediatric Annals. - 2016. - Vol. 45, № 3. - P. 78 – 80.
- [182] Orji F.T. Experience with recurrent respiratory papillomatosis in a developing country: impact of tracheostomy /F.T.Orji, I.A.Okorafor, J.O.Akpeh //World J. Surg. - 2013. - Vol. 37, № 2. - P. 339 - 343.
- [183] Outcomes of bevacizumab and cidofovir treatment in HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis – review of the literature /J.Jackowska [et al.] // F.Otolaryngol. Pol. - 2018. -Vol. 72, № 4. - P. 1 - 8.
- [184] Pathological mechanisms of laryngeal papillomatosis based on laryngeal

- epithelial characteristics /T.Kurita [et al.] //Laryngoscope Investig Otolaryngol.- 2019. - № 4. - P. 89 - 94.
- [185] PD–L1 expression and CD8+ infiltration shows heterogeneity in juvenile recurrent respiratory papillomatosis /T.Lui [et al.] //Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol. - 2017. - Vol. 95. - P. 133 – 138.
- [186] Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases) /M.A.Idrissi [et al.] //The Pan African Med. J. - 2016. - Vol. 24, № 53. - P. 3481.
- [187] Prevalence and management of recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in the UK: cross-sectional study /A.J.Donne [et al.] //Clin. Otolaryngol.-2016.- P. 1- 6.
- [188] Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus Infection in Italian women with cervical cytological abnormalities /A. Meloni [et al.] //J. of Public Health Research.- 2014.- Vol. 157, № 3. - P. 21-26.
- [189] Prolonged remission of juvenile-onset respiratory papillomatosis: a post-expositional role of the tetravalent anti-HPV vaccine? /L.Yi [et al.] //Int. J. of Pediatr. Otorhinolaryngol. - 2014. - Vol. 78, № 2. - P. 388 – 390.
- [190] Quality of life of young patients with recurrent respiratory papillomatosis /B.B.Montano – Velazquez [et al.] //J. Laryngol. Otol. - 2017.- Vol. 131, № 5. - P. 425 – 428.
- [191] Recurrent laryngeal papillomatosis with oesophageal involvement in a 2 year old boy: successful treatment with the quadrivalent human papillomatosis vaccine /Z.Mészner [et al.] //Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. - 2015. - Vol. 79, № 2. - P. 262 – 266.
- [192] Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives /M.Carifi [et al.] //Therapeutics and Clinical Risk Management.-2015.-№ 11.- P. 731 - 738.
- [193] Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir /M.Fusconi [et al.] //Acta otorhinolaryngologica Italica. - 2014. - Vol. 34. - P. 375 – 381.
- [194] Recurrent respiratory papillomatosis In a pediatric patients: case report./F.M.Banavente [et al.] //Rev. Chil. Pediatr. - 2017. - Vol. 88, № 3. - P.393

- 397.

- [195] Recurrent Respiratory Papillomatosis Successfully Treated with Gefitinib: A Case Study /J.Kultan [et al.] //American J. of Medical Case Reports. - 2015. - Vol. 3, № 11. - P. 352 – 358.
- [196] Recurrent respiratory papillomatosis: A state – of -the - art review /H.R.Fortes [et al.] //Respir. Med. - 2017. - Vol. 126, № 1. - P. 116 - 121.
- [197] Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Comprehensive Review /S.K.Swain [et al.] //Indian Journal of Public Health Research and Development.- 2019.- Vol. 10, № 9. - P. 1608-1612.
- [198] Recurrent respiratory papillomatosis. Case report /T.C.Luong [et al.] //Arch. Argent Pediatr. - 2015. - Vol. 113, № 4. - P. 203 - 206.
- [199] Recurrent respiratory papillomatosis and Human Papillomavirus /F.G.Dijkers [et al.] //Infections of the Ears, Nose, Throat and Sinuses. - 2018. - P. 365 – 376.
- [200] Recurrent Respiratory Papillomatosis With Lung and Chest Wall Involvement: A Rare Complication in an Adolescent /H.Rodríguez [et al.] //Acta Otorrinolaringologica Espanola. - 2018. - Vol. 69, № 2. - P. 110 - 113.
- [201] Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck /G.C.Blitzer [et al.] //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2014. - Vol. 88. - P. 761 – 770.
- [202] Risk Factors for Dysplasia in Recurrent Respiratory Papillomatosis in an Adult and Pediatric Population /S.Karatayli-Ozgursoy [et al.] //Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2016. - Vol. 125, № 3. - P. 235 - 241.
- [203] Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review /J.Niyibizi [et al.] //Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. - 2014. - Vol. 78, № 2. - P. 186 - 197.
- [204] Risk factors for severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis at first endoscopy /E.Moreddu [et al.] // Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. - 2019. - Vol. 136, № 1. - P. 25 - 28.
- [205] Role of human papillomavirus in the pathogenesis of laryngeal dysplasia /G.Pagliuca [et al.] //Otolaryngol. Head. Neck. Surg. - 2014. - Vol. 150. - P. 1018 -

1023.

- [206] Sawant M.R. Intralesional Cidofovir injection to treat Recurrent Respiratory Papillomatosis: Review of literature /M.R.Sawant //J. of Pharmacy. - 2017. - Vol. 7, № 1.- P. 14 – 17.
- [207] Seedat R.Y. Age of diagnosis, incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis - A South African perspective /R.Y.Seedat, R.Schall //Clin. Otolaryngol. - 2018. - Vol. 43, № 2. - P. 533 – 537.
- [208] Seedat R.Y. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Diagnosis and Management – A Developing Country Review /R.Y.Seedat //Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.- 2020. - Vol. 11. - P. 39 – 46.
- [209] Shamim F. Laser treatment of laryngeal papillomatosis in a young child: anaesthetic and surgical management /F.Shamim, D.Raza, M.Ikram //J. Coll. Physicians Surg. Pak. - 2015. - Vol. 25, № 9. - P. 698 - 699.
- [210] Swain S.K. An unusual cause of hoarseness of voice in a pediatric patient - A case report /S.K.Swain, M.C.Sahu, K.Samantray //Pediatric. Polska.- 2016. - Vol. 92. - P. 196 - 199.
- [211] Swain S.K. Pediatric Laryngeal Papillomatosis: Experiences at an Indian Teaching Hospital /S.K.Swain, I.C.Behera, L.Sahoo //J. of Health Research and Reviews. - 2019. - Vol. 6, № 3. - P. 114 – 121.
- [212] Swain S.K. Hoarseness of voice in pediatric age group. Our experiences at an Indian teaching hospital /S.K.Swain, I.C.Behera, L.Sahoo //Indian J.Child Health. - 2019. - № 6. - P. 74 - 78.
- [213] The association between gastroesophageal reflux disease and recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review /M.R.M.San Giorgi [et al.] //Laryngoscope. - 2016. - Vol. 126, № 10. - P. 2330 – 2339.
- [214] The clinical course of recurrent respiratory papillomatosis after the use of cidofovir is influenced by multiple factors /M.R.M.San Giorgi [et al.] //Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2015. - Vol. 272, № 7. - P. 1819 - 1820.
- [215] The Cost-Effectiveness Analysis of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (6/11/16/18) for Females in Japan /K. Yamabe [et al.] //Value in Health

Regional Issues. – 2013. – P. 92 – 97.

- [216] The frequency of human papilloma virus in women of reproductive age with HPV infection /O.Leshchenko [et al.] // J. of lower genital tract disease. - 2017. - Vol. 21, № 2 S1. - P. 539 – 540.
- [217] The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma /D.L.Young [et al.] //J. of Voice. - 2015. - Vol. 29, № 2. - P. 223 – 229.
- [218] Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis /T.Rosenberg [et al.] //J. Inf. Diseases. - 2019. - Vol. 219, № 7. - P. 1016 – 1025.
- [219] Transmission and prevention of recurrent respiratory papillomatosis /M.Mustafa [et al.] //J. of Dental and Medical Sciences. - 2015. - Vol. 14, № 9. - P. 86-91.
- [220] Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis /V.A.Papaioanno [et al.] //HNO/ - 2018. - Vol. 66, Suppl. 1. - P. 7-15.
- [221] Ulupov M.U. Laser surgery of recurrent respiratory papillomatosis using Semiconductor laser 980µM: experimental study /M.U.Ulupov, G.V.Portnov //Folia Otorhinolaryngol. et Pathol. Respir. - 2014.-Vol. 20, № 2. - P. 64.
- [222] Use of cidofovir in HPV patients with recurrent respiratory papillomatosis /M. Grasso [et al.] //Eur. Arch. Otorhinolaryngol.- 2014. - Vol. 271. - P. 2983–2990.
- [223] Vaudaux Yi.L. Prolonged remission of juvenile-onset respiratory papillomatosis: a post-expositional role of the tetravalent anti-HPV vaccine? /Yi.L.Vaudaux, K.Sandu, L.Nisa //Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. - 2014. - Vol. 78, № 2. - P. 388 - 390.
- [224] Workeneh S.A. Magnitude and Predisposing Factors of Difficult Airway during Induction of General Anaesthesia /S.A.Workeneh, A.H.Gebregzi, Z.A.Denu //Anesthesiology Research and Practice. - 2017. - Vol. 11. - P. 1-6.
- [225] Yong D.L.The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma /D.L.Yong, M.M.Moore, L.A.Halstead //J.Voice. - 2015.-Vol. 29, № 2. - P. 223 – 229.
- [226] Zur K.B. Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryn-

gotracheal papillomatosis in a child / K.B.Zur, E.Fox //Laryngoscope. - 2017. - Vol. 127, № 7. - P. 1538 - 1542.

Список работ, опубликованных по теме диссертации
Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А] Шамсидинов Б.Н. Лечение папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов //Здравоохранение Таджикистана № 1-2, стр 29-30, Душанбе 2003.
- [2-А] Шамсидинов Б.Н. Табобати салиласории ханчара дар кӯдакон /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова //Здравоохранение Таджикистана № 3, стр 131-132, Душанбе 2004.
- [3-А] Шамсидинов Б.Н. Ближайшие и отдаленные результаты реабилитации детей папилломатозом гортани /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов, Х.Х. Нурматов, Д.Д. Ирматова, А.А. Абдухалилов //Здравоохранение Таджикистана № 3, стр 56-57, Душанбе 2005.
- [4-А] Шамсидинов Б.Н. Динамика показателей иммунного статуса у детей с папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, Ф.С. Каримова //Вестник Авиценны (приложение), стр81-84, Душанбе 2007.
- [5-А] Шамсидинов Б.Н. Опыт лечения респираторного папилломатоза у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, А.А. Алиев //Вестник Авиценны №2, стр 65-70, Душанбе 2009.
- [6-А] Шамсидинов Б.Н. Современные методы лечения папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, А. Ахмедов, П.Р. Мухторова, З.Х. Холиков, С.С. Шайдоев, Т.Х. Олимов //Здравоохранение Таджикистана №1, стр 112-113, Душанбе 2015.
- [7-А] Шамсидинов Б.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, А. Ахмедов, П.Р. Мухторова, Т.Х. Олимов //Вестник педагогического университета №2 (63-2), стр 257-260, Душанбе 2015.
- [8-А.] Шамсидинов Б.Н. Сравнительный анализ эффективности некоторых методов лечения респираторного папилломатоза у детей /Б.Н. Шамсидинов, А. Ахмедов, Т.Р. Халимова //Российская оториноларингология №6, стр 72-74, Санкт-Петербург 2015.
- [9-А] Шамсидинов Б.Н. Некоторые эпидемиологические особенности папилломатоза гортани у детей в Республике Таджикистан /Б.Н. Шамсидинов, А. Ахмедов, П.Р. Мухторова, С.С. Шайдоев, Г.Б. Гулмамадова //Вестник Авиценны №4. стр 39-42, Душанбе 2015.
- [10-А] Шамсидинов Б.Н. Оценка эффективности комплексного лечения детей с

респираторным папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, А. Ахмедов, П.Р. Мухторова //Здравоохранение Таджикистана №4, стр 63-69, Душанбе 2015.

[11-А] Шамсидинов Б.Н. Эпидемиологическая характеристика папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, А. Ахмедов, П.Р. Мухторова, С.С. Шайдоев, Т.Х. Олимов //Журнал «Вестник академии медицинских наук Таджикистана» №1, стр 37-40, Душанбе 2015.

[12-А] Шамсидинов Б.Н. Современная стратегия диагностики и лечения папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, П.Р. Мухторова, Г.Б. Гулмамадова, С.С. Шайдоев //Вестник Авиценны №2, стр 131-136, Душанбе 2016.

[13-А] Шамсидинов Б.Н. Стратегия лечения папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, Т.Р. Халимова //Российская оториноларингология №4(83), стр 103-109, Санкт-Петербург 2016.

[14-А] Шамсидинов Б.Н. Социально-гигиеническая характеристика папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, Т.Р. Халимова //Российская оториноларингология №5 (86), стр 88-91, Санкт-Петербург 2016.

[15-А] Шамсидинов Б.Н. Особенности клинико-морфологической картины папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, П.Р. Мухторова, Г.Б. Гулмамадова, С.С. Шайдоев //Известия Академии наук Республики Таджикистан №3 (194), стр 63-69, Душанбе 2016.

[16-А] Шамсидинов Б.Н. Эпидемиологические и клинические аспекты папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, П.Р. Мухторова //Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения №2, стр 91-95, Душанбе 2017.

[17-А] Шамсидинов Б.Н. Отдаленные результаты лечения доброкачественных новообразовательных процессов гортани /Б.Н. Шамсидинов, П.Р. Мухторова, Т.Х. Олимов, А.А. Бегов, С.С. Шайдоев //«Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения» № 4, стр 61-55, Душанбе 2018.

[18-А] Шамсидинов Б.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с узелками голосовых складок /Б.Н. Шамсидинов, З.А. Ахророва, А.А. Файзоев, С.С. Шайдоев, Ш.Ф.Тагоймуродова, Г.Б. Гулмамадова //Журнал «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения» №3, стр 84-88, Душанбе 2019.

[19-А] Шамсидинов Б.Н. Применение CO₂ лазера при удалении папилломатоза гортани /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов, З.А. Ахророва, П.Р. Мухторова //Известия Академии наук Республики Таджикистан №3 (206), стр 80-85, Душанбе 2019.

Публикации в материалах конференций и других научных изданиях:

- [20-А] Шамсидинов Б.Н. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении папилломатоза гортани /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов //Аллергология и Иммунология Т.5, № 1,стр 161, Москва 2004.
- [21-А] Шамсидинов Б.Н. Использование в комплексном лечение папилломатоза гортани иммунокорректирующих препаратов /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов, З.А. Абдухалилов //Сборник статей «Актуальные вопросы клинической медицины», посвященный 40-летию РКБ. им А.М.Дьякова г.Душанбе 2004г стр 219-222.
- [22-А] Шамсидинов Б.Н. Папилломатоз гортани /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов //Сборник статей 52-годовой науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы стоматологии» г. Душанбе 2004г стр 145-146.
- [23-А] Шамсидинов Б.Н. Комбинированное хирургическое и консервативное лечение папилломатоза гортани у детей, основа реабилитации /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов, Д.А. Сатторова, А.Ш. Юсупов //Сборник статей «Современные вопросы медико-социальной реабилитации больных и инвалидов» г. Душанбе 2004г стр 85-86.
- [24-А] Шамсидинов Б.Н.Оиди ташхиси тафриќии папилломатози ханчара дар кўдакон /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова //Сборник статей «Современные вопросы медико-социальной реабилитации больных и инвалидов» г. Душанбе 2004 стр 102-103.
- [25-А] Шамсидинов Б.Н. Ювенильный папилломатоз гортани /Б.Н. Шамсидинов М.А. Гаффарова //Материалы 53-й годичной науч.-практ. конф. ТГМУ с междунар. участием «Лекарства и здоровье», посвященной 1025-летию со дня рождения Абуали ибни Сино г. Душанбе 2005 стр 337-338.
- [26-А] Шамсидинов Б.Н. Использование интерферона в комплексной терапии папилломатоза /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, Ф.С. Каримова, Д.С. Умаров, С.А. Зарипов// Материалы республиканской науч.-практ. конф. хирургов и травматологов «Актуальные вопросы хирургии повреждений» г.Турсунзаде 2006 стр 182.
- [27-А] Шамсидинов Б.Н. Комплексное лечение папилломатоза гортани у детей /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов //Сборник тезисов Республиканской науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы детской оториноларингологии» г. Ташкент 2006 стр 182-183.
- [28-А] Шамсидинов Б.Н.Современное состояние проблемы обезболивания с респираторным папилломатозом у детей /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов, Д.С. Умаров //Ежегодная X11 науч.-практ. конф. Таджикского института последипломной подготовки медицинских кадров с междунар. участием «Медицина 21 века. Актуальные вопросы и пути их решения» г. Душанбе 2006

стр 264-266.

[29-А] Шамсидинов Б.Н. Комплексное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, Ф.С. Каримова, М.Г. Тохирова //Современная медицина и качество жизни пациента г. Душанбе 2006 стр 132-133.

[30-А] Шамсидинов Б.Н. Сочетанная терапия рецидивирующего папилломатоза гортани у детей /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов //Аллергология и Иммунология Т.7, №3, стр 331-332, Москва 2006.

[31-А] Шамсидинов Б.Н. Комплексное лечение папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, С.А. Зарипов //Сборник статей «Успехи детской хирургии за годы независимости Республики Таджикистан» г. Душанбе 2007 стр 322-326.

[32-А] Шамсидинов Б.Н. Индукторы интерферона в лечении папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, Ф.С. Каримова, //Материалы 55-й науч.-практ. конф ТГМУ «Актуальные вопросы семейной медицины», посвященной 75- летию член-корр РАМН, профессора Ю.Б.Исхаки г. Душанбе 2007 стр 311-312.

[33-А] Шамсидинов Б.Н. Сочетанное применение проспирина и низко-энергетического лазерного излучения в противорецидивном лечении папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов // Материалы 55-й науч.-практ. конф ТГМУ «Актуальные вопросы семейной медицины», посвященной 75- летию член-корр РАМН, профессора Ю.Б.Исхаки г. Душанбе 2007 стр 312-313.

[34-А] Шамсидинов Б.Н. Лечение детей с респираторным папилломатозом /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова //Сборник тезисов совместной Республиканской науч.-практ. конф. «Перспективы развития фундаментальных наук в Таджикистане», 56-й годич. науч.-практ. конф. ТГМУ «Перспективы развития семейной медицины в Таджикистане» г. Душанбе 2008 стр 371-372.

[35-А] Шамсидинов Б.Н. Комплексное лечение папилломатоза гортани у детей, основа реабилитации /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов, А.Ш. Юсупов //Сборник тезисов совместной Республиканской науч.-практ. конф. «Перспективы развития фундаментальных наук в Таджикистане», 56-й годич. научно-практ. конф. ТГМУ «Перспективы развития семейной медицины в Таджикистане» г. Душанбе 2008 стр 372-373.

[36-А] Шамсидинов Б.Н. Противорецидивное лечение папилломатоза гортани у детей /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов //II съезд детских хирургов, анестезиологов и реаниматологов Таджикистана г. Душанбе 2008 стр 312-313.

[37-А] Шамсидинов Б.Н. Изучение антиоксидантной системы защиты у больных детей с папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова А.М. Сабурова, М.Б. Назирмадова //Педиатрия и детская хирургия Таджикистана № 1, стр 52-53, Душанбе 2009.

- [38-А] Шамсидинов Б.Н. Состояние иммунного статуса у больных детей с папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, Ф.Т. Тагоймуродов, М.Б. Назирмадова //Педиатрия и детская хирургия Таджикистана № 2, стр 50-51, Душанбе 2009.
- [39-А] Шамсидинов Б.Н. Лечение респираторного папилломатоза у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, Ф.Т. Тагоймуродов, М.Б. Назирмадова //Педиатрия и детская хирургия Таджикистана № 2, стр 47-49, Душанбе 2009.
- [40-А] Шамсидинов Б.Н. Рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани у детей /М.А. Гаффарова, Б.Н. Шамсидинов, А.Ш. Юсупов //57-я годич. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященная 70-летию образования Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино г. Душанбе 2009 стр 339-341.
- [41-А] Шамсидинов Б.Н. Проблема лечения респираторного папилломатоза /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, М.Б. Назирмадова //57-я годич. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященная 70-летию образования Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино г. Душанбе 2009 стр 509-511.
- [42-А] Шамсидинов Б.Н. Combined treatment of laryngeal papillomatosis in children /Б.Н. Шамсидинов, М.И. Махмудназаров, З.Х. Холиков //Педиатрия и детская хирургия Таджикистана № 3, стр 119-120, Душанбе 2011.
- [43-А] Шамсидинов Б.Н. Сравнительная оценка эффективности некоторых методов лечения папилломатоза гортани у детей /М.О. Бустонов, Б.Н. Шамсидинов, М.И. Махмудназаров, А.А. Беков, С.С. Шайдоев //Науч. - практ. журнал ТИППМК № 2, стр 80-82, Душанбе 2011.
- [44-А] Шамсидинов Б.Н. Комплексное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.И. Махмудназаров, С.С. Шайдоев, М.М. Собиров, А.Ш. Юсупов //Науч. - практ. журнал ТИППМК №3, стр 147, Душанбе 2011.
- [45-А] Шамсидинов Б.Н. Комплексное лечение папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.И. Махмудназаров //II науч.-практ. конф. «Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных патологий в детской оториноларингологии» г.Ташкент 2012 стр 82.
- [46-А] Шамсидинов Б.Н. Непосредственные и отдаленные результаты лечения детей с папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, А.А. Файзоев //Материалы науч.-практ. конф. оториноларингологов Республики Таджикистан с междунар. участием «Актуальные вопросы оториноларингологии», посвященной 80-летию член-корр. РАМН, профессора Ю.Б.Исхаки, 70-летию организации кафедры оториноларингологии ТГМУ г. Душанбе 2012 стр 115-117.

- [47-А] Шамсидинов Б.Н. Респираторный папилломатоз гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, С.С. Шайдоев, Ф.Т. Тагоймуродов //Материалы науч.-практ. конф. оториноларингологов Республики Таджикистан с междунар. участием «Актуальные вопросы оториноларингологии», посвященной 80 - летию член-корр. РАМН, профессора Ю.Б.Исхаки, 70 - летию организации кафедры оториноларингологии ТГМУ г. Душанбе 2012 стр 118-119.
- [48-А] Шамсидинов Б.Н. Баходихии мукоисавии баъзе усулҳои табобати папилломатози ханчара дар кудакон /Б.Н. Шамсидинов, С.С. Шайдоев, Г.Б. Гулмамадова //Авҷи зухал № 2, стр 56-58, Душанбе 2012.
- [49-А] Шамсидинов Б.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии папилломатоза гортани у детей (обзор литературы) /Б.Н. Шамсидинов, П.Р. Мухторова //Педиатрия и детская хирургия Таджикистана №1, стр 67-70, Душанбе 2012.
- [50-А] Шамсидинов Б.Н. Значение путей заражения вирусом папилломы человека у больных детей с папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, П.Р. Мухторова, Г.Б. Гулмамадова //Материалы науч.-практ. конф., посвященной 90-летию города Душанбе «Достижения и перспективы в области репродуктивного здоровья, улучшения здоровья матери и ребенка» г.Душанбе, 2014, стр 215-216.
- [51-А] Шамсидинов Б.Н. Особенности клинического течения папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, П.Р. Мухторова, Т.Х. Олимов, Г.Б. Гулмамадова, Ш.Ф. Тагоймуродова //Науч.-практ. журнал ТИППМК №3, стр 60-64, Душанбе 2014.
- [52-А] Шамсидинов Б.Н. Лечение рецидивирующего папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова //Аллергология и Иммунология, Т. 15, № 4, стр 28, Москва 2014.
- [53-А] Шамсидинов Б.Н. Комплексное лечение и реабилитация детей с папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, М.И. Махмудназаров, Т.Х. Олимов //Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» г.Самарканд 2014 № 4(80), стр 278.
- [54-А] Шамсидинов Б.Н. Комплексное лечение детей с папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, Т.Х. Олимов //Материалы IV съезда оториноларингологов Узбекистана «Современные направления в оториноларингологии» г. Ташкент, 2015 стр 126-127.
- [55-А] Шамсидинов Б.Н. Баъзе нишондодҳои системаи масуният хангоми папилломатози ханчара дар кудакон /Б.Н. Шамсидинов, С.С. Шайдоев, П.Р. Мухторова, Т.Х. Олимов //Педиатрия и детская хирургия Таджикистана № 3, 38-39, Душанбе 2014.
- [56-А] Шамсидинов Б.Н. Методы лечения папилломатоза гортани у детей /Б.Н.

Шамсидинов, Т.Р. Халимова //Материалы XIX съезда оториноларингологов России. г. Казань 2016 стр 194.

[57-А] Шамсидинов Б.Н. Медико-социальная характеристика больных детей с папилломатозом гортани и факторы, способствующие их развитию в условиях республики Таджикистан /Б.Н. Шамсидинов, М.И. Махмудназаров С.С. Шайдоев //Материалы XIX съезда оториноларингологов России г. Казань 2016 стр 195.

[58-А] Шамсидинов Б.Н. Оценка эффективности комплексной терапии папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, Т.Р. Халимова, Т.Х. Олимов //Материалы XIX съезда оториноларингологов России г. Казань 2016 стр 196.

[59-А] Шамсидинов Б.Н. Об особенностях тактики лечения детей с папилломатозом гортани /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, Т.Р. Халимова //Материалы VI Петербургского международного форума оториноларингологов России г. Санкт-Петербург 2017 стр 79.

[60-А] Шамсидинов Б.Н. Папилломатоза гортани у детей. Современная тактика лечения /Б.Н. Шамсидинов, П.Р. Мухторова, С.С. Шайдоев, Т.Х. Олимов, З.Х. Холиков //Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения (Приложение) г. Душанбе 2017 стр 187-188.

[61-А] Шамсидинов Б.Н. Современные способы лечения папилломатоза гортани у детей с применением CO₂ лазера /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, З.А. Ахророва, П.Р. Мухторова //Сборник статей науч.-практ. конф. оториноларингологов Республики Таджикистан с междунар. участием. «Современные аспекты диагностики и лечения в оториноларингологии». Вестник Академии медицинских наук Таджикистана (Приложение) г. Душанбе 2018 стр 98-100.

[62-А] Шамсидинов Б.Н. Морфологические изменения эпителия при папилломатозе гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, П.Р. Мухторова //Материалы ежегодной XXIV науч.-практ. конф. «Юбилейные научные чтения» и симпозиума по детской хирургии «Современные тенденции науки и практики в детской хирургии». Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения (Приложение) г. Душанбе 2018 стр 245-247.

[63-А] Шамсидинов Б.Н. Сочетанное применение препаратов виферона и анаферона в комплексной терапии папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов// Материалы Украинской научно-практ. конф. «Проблемы питания диагностики и лечения детей с соматической патологией» г. Харьков 2020 стр 199-200.

Учебно-методические работы

[64-А] Шамсидинов Б.Н., Гаффарова М.А. Инкибози шадиди ханчара ва хирной.

Ерии таъчили. Трахеостомия. - Методические рекомендации. - Душанбе, 2000. - 8 с.

[65-А] Шамсидинов Б.Н., Гаффарова М.А. Муоличаи хамчояи зиддиазнавпайдошавии папилломатози ханчара дар кӯдакон. - Методическое информационное письмо. - Душанбе, 2005. - 8 с.

[66-А] Шамсидинов Б.Н., Гаффарова М.А. Папилломатози ханчара дар кӯдакон. - Учебно-методическая разработка. - Душанбе, 2007. - 24 с.

[67-А] Шамсидинов Б.Н., Шайдоев С.С. Вазъи муосири папилломатози ханчара дар кудакон. - Монография. – Душанбе: ООО «Офсет-Империя», 2015. - 169 с.

[68-А] Шамсидинов Б.Н., Гаффарова М.А. Беморихои бодигарми ва папилломатози ханчара дар кӯдакон. - Учебное пособие. - Душанбе, 2009. - 64 с.

[69-А] Шамсидинов Б.Н., Гаффарова М.А. Папилломатоз гортани у детей. - Учебное пособие. - Душанбе: Шарки озод, 2017. - 96 с.

[70-А] Шамсидинов Б.Н., Гаффарова М.А. Папилломатози ханчара дар кудакон: этиопатогенез, ташхис, табобат ва рохҳои пешгири. - Методические рекомендации. - Душанбе, 2020. - 24 с.

Рационализаторские предложения

[71-А] Шамсидинов Б.Н. Способ эндоларингиального удаления папилломатоза гортани в сочетании с использованием индукторов интерферона и тималина /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова //Рационализаторское предложение № 3026/Р241 25.10.2004 г.

[72-А] Шамсидинов Б.Н. Способ противорецидивного лечения ювенильного респираторного папилломатоза /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова //Рационализаторское предложение № 3141/Р443 20.06.2006 г.

[73-А] Шамсидинов Б.Н. Способ лечения папилломатоза гортани /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова //Рационализаторское предложение № 3140/Р442 20.06.2006 г.

[74-А] Шамсидинов Б.Н. Способ комбинированного наркоза с искусственной вентиляцией лёгких методом инъекции кислорода /Б.Н. Шамсидинов, //Рационализаторское предложение № 121 18.10.2006 г.

[75-А] Шамсидинов Б.Н. Способ комплексного противорецидивного лечения папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов //Рационализаторское предложение № 122 18.10.2006 г.

[76-А] Шамсидинов Б.Н. Способ применения препарата иноседа в комплексном лечении папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, П.Р. Мухторова, С.С.Шайдоев //Рационализаторское предложение № 000183 22.06.2017 г.

[77-А] Шамсидинов Б.Н. Способ применения низкоэнергетического лазера в комплексном лечении папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, П.Р. Мухторова, Т.Х. Олимов //Рационализаторское предложение № 000180 22.06.2017 г.

[78-А] Шамсидинов Б.Н. Способ применения препаратов проспирина и виферона в комплексном лечении папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, З.А. Ахророва //Рационализаторское предложение № 000228 06.09.2018 г.

[79-А] Шамсидинов Б.Н. Способ применения препаратов Изопринозина и Ацикловира в комплексном лечении папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, З.Х. Назаров //Рационализаторское предложение № 000275 05.09.2019 г.

Патент

[80-А] Шамсидинов Б.Н. Способ комбинированного противорецидивного лечения папилломатоза гортани у детей /Б.Н. Шамсидинов, М.А. Гаффарова, С.С.Шайдоев //Патент на изобретение ТЈ 1901333 11.07.2019.

Карта ребенка папилломатозом гортани

1. Ф.И.О. _____
2. Место жительства _____
3. Возраст _____
4. Национальность _____
5. Пол (муж., жен.) _____
6. Житель города, села _____
7. Жилищно-бытовые условия _____
8. Организованность _____
9. Который по счету ребенок в семье _____
10. Возраст матери при рождении ребенка _____
11. Гестозы беременных (I, II, III триместры) _____
12. Роды (через естественные пути, кесарево сечение) _____
13. Степень родства родителей _____
14. Сопутствующие заболевания у ребенка: _____
 -заболевания ЛОР-органов _____
 -соматические заболевания _____
 -вирусная инфекция _____
15. Наличие папиллом у родителей (мать, отец, брат, сестра) _____
16. Сопутствующие заболевания родителей _____
17. Возраст установления диагноза папилломатоз гортани _____
18. Время от момента заболевания до установления диагноза _____
19. Первичный папилломатоз _____
20. Рецидивирующий папилломатоз _____
21. Локализация процесса:
 -ограниченная форма;
 -распространенная;
 -обтурирующая;
22. Частота рецидива:
 -1 раз в год;
 -от 1 до 3-х раз в год;
 -3 и более раз в год;
23. Сколько раз проводилось удаление папиллом
 -1 раз;
 -2 раза;
 -3 раза;
 -4 и более раз;
24. Данные объективного исследования:
 -состояние пациента: легкое, среднее, тяжелое
 -характер дыхания;
 -звучность голоса;
 -трахеостомия;
 -канюленоситель
25. Непрямая ларингоскопия, прямая ларингоскопия _____

26. Фиброларингоскопия _____
27. Данные функция внешнего дыхания _____
28. Данные рентгенологического исследования _____
29. КТ, МРТ, СКТ _____
30. Данные цитологического исследования _____
31. Данные гистологического исследования _____
32. Типирования папилломавирусов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) _____
33. Данные иммунологического исследования _____
34. Данные исследования интерферонового статуса _____
35. Методы лечения:
- хирургическое
 - хирургическое (эндоларингеальная микрохирургия) + медикаментозная терапия
36. Осложнения _____