

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

УДК 616.22-006.52-039.85-08-039.71-053.8

МАЛЕЦ
Елена Леонидовна

**ВТОРИЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
РЕЦИДИВОВ ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ У ВЗРОСЛЫХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Минск, 2018

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Романова Жанна Григорьевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры оториноларингологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Затолока Павел Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой болезней уха, горла, носа УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Шляга Ирина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии с курсом офтальмологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 06 февраля 2018 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.06 при государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3/3, тел. (017) 292-05-34, e-mail: dissovvet@tut.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, доцент

Н.В.Новак

ВВЕДЕНИЕ

Папилломатоз гортани у взрослых – это доброкачественное новообразование гортани, являющееся ведущей причиной в развитии хронической обструкции верхних дыхательных путей [Чирешкин Д.Г., 1994, Цветков Э.А., 1996]. Для данной патологии характерны частые рецидивы и риск малигнизации, что приводит к повторным госпитализациям, многократным хирургическим вмешательствам и длительной противорецидивной терапии [Вознесенская И.А., 1974, Derkay C.S., 2006]. В связи с чем, лечение и реабилитация таких пациентов является одной из важнейших медико-социальных проблем [Hill D.S., 2000, Мрочко И.В., 2010].

Решающими факторами в прогрессировании заболевания могут быть генетические особенности вируса папилломы человека (ВПЧ), нарушения иммунного гомеостаза, гормональный дисбаланс, сопутствующая хроническая патология [Герайн В., 2005, Carvalho C.M., 2009]. Тем не менее, в настоящее время не существует достоверных прогностических маркеров рецидивирования и малигнизации опухоли. Значительные успехи в уточнении патогенеза респираторного папилломатоза были достигнуты благодаря выявлению в клетках папилломы таких молекулярно-генетических маркеров как фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor-beta, TGF- β), циклооксигеназа-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), простагландин E2 (prostaglandin E2, PG E2), которые индуцируют усиленный неоангиогенез, определяют опухолевую активность клетки, способность ее к дифференцировке, пролиферации и репарации, и опосредуют устойчивость к апоптозу [Steinberg B.M., 1996, Wu R., 2007]. В современной литературе отсутствуют сведения, касающиеся качественных и количественных параметров указанных биомаркеров при папилломатозе гортани, что требует дальнейших исследований.

Еще одним нерешенным вопросом респираторного папилломатоза представляется комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство, которое носит паллиативный характер и предполагает дальнейшее назначение лекарственных средств. Однако их эффективность колеблется в пределах от 45 до 80%, и не предупреждает возможного прогрессирования заболевания [Andrus J.G., 2006, Солдатский Ю.Л., 2007]. Разработка методов прогнозирования и медицинской профилактики рецидивирования и малигнизации новообразования с учетом этиопатогенетических факторов риска персистенции ВПЧ-инфекции обусловили проведение настоящего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Работа выполнена в рамках задания Белорусского Республиканского Фонда фундаментальных исследований «Изучить влияние молекулярно-биологических факторов роста на рецидивирование и малигнизацию папилломатоза гортани у взрослых и разработать пути фармакологической коррекции нарушений в ткани папилломы» (зарегистрирована Белорусским Институтом системного анализа в Государственном реестре НИОКР 15.07.2013, № госрегистрации от 20131511, срок выполнения 16.04.2013-31.03.2015).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические, фенотипические и патоморфологические характеристики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых.
2. Оценить динамику изменения уровня промоторов воспаления (циклооксигеназа-2, простагландин E₂) и молекулярно-биологических факторов роста (фактор роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста-β), в зависимости от стадии прогрессирования папилломатоза гортани у взрослых.
3. Выявить факторы риска рецидивирования и малигнизации папилломатоза гортани у взрослых и развития послеоперационных осложнений в виде рубцового стенозирования гортани.
4. Разработать и внедрить метод вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых.
5. Обосновать патогенетические подходы к комплексному лечению папилломатоза гортани у взрослых.

Научная новизна

1. Выявлены основные клинико-морфологические и фенотипические признаки, характерные для взрослых пациентов с рецидивирующим папилломатозом гортани.
2. На основании проведенных клинико-лабораторных исследований, изучена диагностическая и прогностическая значимость молекулярно-биологических факторов роста (фактор роста эндотелия сосудов,

эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β) и промоторов воспаления (циклооксигеназа-2, простагландин E2) как основных факторов риска рецидивирования и малигнизации респираторного папилломатоза у взрослых и развития рубцового стенозирования гортани.

3. Научно обоснован и разработан метод оценки риска малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, заключающийся в иммуногистохимическом выявлении биомолекулярного маркера циклооксигеназа-2.

4. Научно обоснован и разработан метод вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, направленный на раннее выявление пациентов с высоким риском рецидивирования и малигнизации опухоли и своевременное применение профилактических мероприятий.

5. Научно обоснован и разработан патогенетический подход к комплексному лечению папилломатоза гортани у взрослых, заключающегося в удалении папиллом гортани с декортикацией голосовых складок и применении проспидия хлорида и инозин пранобекса в адьювантном режиме, с противорецидивной целью.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинико-морфологический фенотип респираторного папилломатоза у взрослых характеризуется пиком заболеваемости в возрасте от 20 до 30 лет с преобладанием лиц мужского пола (53,0%), высокой частотой взрослой (80,1%) и распространенной (51,5%) форм, с диспластическими изменениями (28,2%) и малигнизацией папиллом (7,7%).

2. К факторам риска рецидивирования папилломатоза гортани у взрослых относятся ювенильная форма заболевания, увеличение титров фактора роста эндотелия сосудов, эпидермального фактора роста, простагландина E2 в сыворотке крови. Значимыми факторами малигнизации новообразования являются возраст старше 50 лет, мужской пол пациентов, взрослая форма заболевания, наличие дисплазии папиллом, курение, а также высокая степень выраженности и позитивности иммуногистохимической реакции с циклооксигеназой-2 в тканях папиллом гортани. Прогностическими факторами рубцового стенозирования гортани являются большая частота хирургических вмешательств в анамнезе и повышение уровня трансформирующего фактора роста- β в сыворотке крови.

3. Разработан и внедрен в клиническую практику метод оценки риска малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых,

основанный на иммуногистохимическом определении показателя позитивности экспрессии циклооксигеназы-2 в тканях папиллом гортани.

4. Разработан и внедрен в клиническую практику метод вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, основанный на комплексном многоэтапном обследовании пациентов с анализом факторов риска и клинико-лабораторным мониторингом.

5. Разработан патогенетический подход к комплексному лечению распространенного рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, заключающегося в удалении папиллом гортани с декортикацией голосовых складок и применении проспидия хлорида и инозин пранобекса в адьювантном режиме.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автор являлся руководителем темы НИР БРФФИ «Изучить влияние молекулярно-биологических факторов роста на рецидивирование и малигнизацию папилломатоза гортани у взрослых и разработать пути фармакологической коррекции нарушений в ткани папилломы», результаты которой были использованы при написании диссертационной работы.

После изучения и анализа отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, автором самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск и, совместно с научным руководителем, произведена оценка актуальности и поиск путей решения изучаемой проблемы. Постановка цели и задач диссертационной работы, разработка дизайна исследования, анализ результатов диссертационного исследования и формулирование положений, выносимых на защиту, проводилось под руководством и с участием научного руководителя.

Автором самостоятельно проведен ретроспективный и проспективный анализ медицинских карт стационарного пациента (форма №003/у – 07) по проблеме папилломатоза гортани у взрослых на базе РНПЦ оториноларингологии, выполнен сбор сведений о пациентах, формирование компьютерной базы данных, статистическая обработка, обработка результатов исследования, написание всех разделов диссертационной работы и автореферата диссертации (личный вклад 100%). Личный вклад автора заключался также в проведении специального обследования на дооперационном этапе и в разные сроки послеоперационного периода, участии в лечении и курации пациентов с респираторным папилломатозом, самостоятельном выполнении и ассистировании операций (80%).

Иммунологические исследования проведены на базе иммунологической группы НИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного

образования» совместно со старшим научным сотрудником Иванчик Г.И. (личный вклад 75%). Морфологические и иммуногистохимические исследования выполнены совместно со старшим научным сотрудником, к.м.н. Рябцевой С.Н. на базе патоморфологической группы НИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» (личный вклад 75%).

Разработаны и утверждены две инструкции по применению – вклад соискателя 85%, два рационализаторских предложения – личный вклад 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Республиканском конгрессе БелМАПО «Достижения медицины» (Минск, 2010); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей» (Гомель, 2010); Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов с международным участием «Новые технологии в решении проблемы патологии голоса, слуха и речи», посвященной 50-летию кафедры оториноларингологии УО «ГрГМУ» (Гродно, 2011); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии в оториноларингологии и гастроэнтерологии» (Гомель, 2011); 39 конференции молодых ученых с международным участием (Смоленск, 2011); юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию УО «БГМУ» (Минск, 2011); 8 Белостокском международном медицинском конгрессе молодых ученых (Белосток, Польша, 2013); II Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2013); заседании Минского городского научного общества оториноларингологов (Минск, 2013, 2014); заседании Минского областного научного общества оториноларингологов (Минск, 2014); 9 Белостокском международном медицинском конгрессе молодых ученых (Белосток, Польша, 2014); Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Минский консилиум 2014» (Минск, 2014); Международной конференции молодых ученых «Молодежь в науке» (Минск, 2014) – диплом III степени; 10 Белостокском международном медицинском конгрессе молодых ученых (Белосток, Польша, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы патологии гортани и трахеи у взрослых и детей» (Минск, 2015); VIII Съезде оториноларингологов Республики Беларусь (Гомель, 2016).

Подготовлены, приняты и внедрены в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» два рационализаторских предложения: «Способ прогнозирования неблагоприятного течения папилломатоза гортани у взрослых на основе иммуногистохимического выявления биомолекулярного маркера циклооксигеназа-2» (регистрационный № 76/3 от 14.03.2016) и «Способ комплексного лечения рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых» (регистрационный № 105/32 от 15.11.2016).

Результаты научных исследований внедрены в практику ГУ «РНПЦ оториноларингологии», УЗ «Минская областная детская клиническая больница», УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» и в учебный процесс кафедры оториноларингологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедры патологической анатомии ГУО «Белорусский государственный медицинский университет» (всего 8 актов о внедрении).

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации в соавторстве и самостоятельно опубликовано 29 научных работ: 15 статей в научных рецензируемых журналах, в том числе – 12, соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (5,8 авторских листа), из них 2 статьи единолично (0,9 авторских листа); 4 статьи, 10 тезисов докладов в сборниках материалов съездов и научных конференций.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению: «Метод вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых» (регистрационный № 206-1215 от 11.12.2015) и «Метод оценки риска малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых» (регистрационный № 015-0316 от 20.05.2016).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 112 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы описания материала и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Библиографический список занимает 21 страницу и включает 251 наименование использованных источников (125 русскоязычных и 126 иностранных) и список публикаций соискателя (31 работа). Работа содержит 2 формулы. Объем, занимаемый 38 иллюстрациями – 19 страниц, 34 таблицами – 14 страниц, 14 приложениями – 14 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общая характеристика пациентов

Диссертационная работа основана на ретроспективном и проспективном исследовании результатов обследования и лечения 181 взрослого пациента с папилломатозом гортани (412 случаев заболевания), наблюдавшихся в консультативной поликлинике и получавших стационарное лечение на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии». Для проведения патоморфологических и иммуногистохимических исследований с маркером СОХ-2 сформирована группа из 64 взрослых пациентов, которые были прооперированы по поводу рецидивирующего папилломатоза гортани. Материалом исследования послужил текущий и архивный гистологический материал, полученный в ходе хирургических вмешательств. Для определения клиничко-лабораторных предикторов рецидивирования новообразования и развития послеоперационных осложнений в виде рубцового стенозирования на основе иммуноферментного анализа факторов в сыворотке крови было проведено проспективное диагностическое когортное исследование. В выборку было включено 88 пациентов. Среди них – 78 пациентов с рецидивирующим папилломатозом гортани. Контрольную группу составили 10 пациентов, находившиеся на стационарном лечении по поводу смещенной носовой перегородки. С целью оценки эффективности разработанного комплексного лечения респираторного папилломатоза было проведено проспективное продольное исследование. В исследование набрано 28 взрослых пациентов с распространенной и часто рецидивирующей формой папилломатоза гортани.

Методы исследования

Используемые клинические методы обследования пациентов: анамнестический метод, метод слуховой оценки голоса, метод непрямой ларингоскопии (с использованием рабочего места оториноларинголога фирмы Stortz, эндоларингоскопа, ларингостробоскопа, видеоэндоларингоскопа, видеофиброскопа фирмы Athmos, Германия).

Анализ морфологических характеристик проводился с использованием светового оптического микроскопа «Leica DMLS», Германия. Исследовались срезы опухолевой ткани, окрашенные гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной пероксидазно-антипероксидазной методике с использованием в качестве системы визуализации SuperPicture™ Kit («Life Technologies», США). В клетках папиллом гортани выполнялся анализ степени выраженности иммуногистохимической экспрессии моноклонального антитела СОХ-2 («Thermo Scientific (Pierce)», США).

Выполнен иммуноферментный анализ молекулярно-биологических факторов роста и маркеров воспаления в сыворотке крови пациентов с использованием спектрофотометра BRIO-SIRIO (Италия). Анализ PG E2 основан на методе прямого последовательного конкурентного связывания с мышинными моноклональными антителами («R&D Systems», США). Исследование VEGF, EGF, TGF- β заключалось в «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением человеческих поликлональных антител («Life Technologies», США).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью приложения «Пакет анализа» Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США, лицензия №AXXR012E839529FA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Для сравнения количественных признаков использованы критерии Манна-Уитни (U), Краскела-Уолиса (H), Вилкоксона (T), ANOVA Фридмана (ANOVA χ^2). Сравнение качественных признаков осуществлялось с применением метода максимального правдоподобия хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера, хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность (χ^2_1). Для установления направления и силы статистической связи количественных признаков, использована ранговая корреляция по Спирмену (R). Получение диагностически значимых показателей количественных признаков выполнено методом построения ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) полученных моделей. Критическое значение уровня значимости (p) принималось равным 0,05.

Основные результаты исследования

Клинические и эпидемиологические аспекты папилломатоза гортани у взрослых. При распределении пациентов по половому признаку преобладали мужчины – 53,0% (95% ДИ 45,8-60,2%, n=96), женщин было 47,0% (95% ДИ 40,0-54,2%, n=85). Средний возраст составил 33 (23; 49) года. Людей трудоспособного возраста было 90,05% (95% ДИ 86,8-92,6%, n=371). Пик заболеваемости папилломатозом гортани приходится на возраст 20–30 лет среди лиц обоих полов ($\chi^2=3,0$, p=0,083). Но в возрастных категориях 51-60 лет и старше 61 года отмечалось значительное преобладание лиц мужского пола ($\chi^2=6,64$, p=0,01, $\chi^2=5,63$, p=0,018, соответственно). По возрасту первичной манифестации заболевания превалировала взрослая форма (80,1% (95% ДИ 73,4-85,5%), n=145) над ювенильной (19,9% (95% ДИ 14,5-26,6%), n=36). Ювенильная форма папилломатоза гортани является предрасполагающим фактором к частому рецидивированию заболевания (U=190,0, Z=-7,34, p<0,001, с умеренной корреляционной взаимосвязью (R=0,63, p<0,001)). Манифестация заболевания в возрасте до 6 лет ассоциирована с высокой частотой рецидивов

респираторного папилломатоза в виде умеренной обратной корреляционной взаимосвязи ($R=-0,59$, $p<0,001$). В клинико-морфологической структуре отмечалось преобладание распространенной формы (51,5% (95% ДИ 46,5-56,3%), $n=212$). Поражение всех трех отделов гортани наблюдалось в 16,3% (95% ДИ 12,9-20,3%, $n=67$) случаев, в сочетании с продолженным ростом новообразования в трахее – в 18,7% (95% ДИ 15,1-22,9%, $n=77$). При ограниченной форме (48,5% (95% ДИ 43,6-53,5%, $n=200$) заболевания папилломы занимали одну или две голосовые складки в 23,8% (95% ДИ 19,8-28,3%, $n=98$) случаев, голосовые складки совместно с передней комиссурой – в 14,1% (95% ДИ 10,9-17,9%, $n=58$). У пациентов с распространенным характером поражения гортани статистически значимо чаще встречалась ювенильная форма, у пациентов с ограниченным поражением гортани – взрослая ($\chi^2=12,28$, $p<0,001$). Малигнизация папилломатоза гортани у взрослых отмечалась у 7,7% (95% ДИ 4,5-12,9%, $n=14$) пациентов, диспластические изменения в тканях папиллом в 28,2% (95% ДИ 23,9-32,8%, $n=116$) случаев. Дисплазия легкой степени выявлена в 39,7% (95% ДИ 30,8-49,2%, $n=46$), умеренной – 42,2% (95% ДИ 33,2-51,8%, $n=49$), и тяжелой степени – в 18,1% (95% ДИ 11,8-26,6%, $n=21$) случаев. Своевременное проведение комплексного консервативного и хирургического лечения является обязательным и требует индивидуального подхода, что позволило улучшить результаты лечения, сократив койко-день с 16,8 в 2001 году до 7,7 в 2015 году ($T=2,0$, $Z=2,59$, $p=0,009$).

Метод оценки степени риска диспластических изменений и малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых. С целью изучения результатов и оценки степени риска диспластических изменений и малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, все обследованные 64 пациента были разделены на пять групп. Первую группу исследования составили пациенты с папилломами гортани без дисплазии эпителия (10,9 %, $n=7$). Во вторую включены случаи с дисплазией первой (слабой) степени в эпителиальном пласте папиллом (18,8%, $n=12$), в третью группу – с дисплазией второй (умеренной) степени (37,5%, $n=24$). Четвертая группа включала пациентов с папилломатозом гортани с тяжелой (третья степень) дисплазией (15,6%, $n=10$), пятая – с раком гортани на фоне респираторного папилломатоза (17,2%, $n=11$).

Проведенный анализ клинических данных показал, что в группе пациентов с раком гортани статистически значимо преобладали лица мужского пола (Fisher exact тест, $p=0,039$) и пациенты со взрослой формой заболевания (Fisher exact тест, $p=0,03$). Преобладание курящих пациентов (Fisher exact тест, $p=0,012$ и $p<0,001$) и пациентов в возрасте старше 50 лет ($H=15,8$, $p=0,003$, $R=0,48$, $p<0,001$) в группах с дисплазией тяжелой степени и раком гортани, позволяет

сделать вывод, что курение ($\chi^2=25,36$, $p<0,001$) и возраст старше 50 лет (Se 71,43% (95% ДИ 47,8-88,7%), Sp 79,07% (95% ДИ 64,0-90,0%), AUC=0,783 (95% ДИ 0,662-0,876), $p<0,001$) являются факторами риска прогрессирования диспластических изменений и малигнизации папилломатоза гортани у взрослых.

При оценке взаимосвязи степени выраженности и позитивности иммуногистохимической реакции с маркером СОХ-2 с развитием диспластических изменений в тканях папиллом гортани и малигнизацией новообразования выявлено, что нарастание степени тяжести дисплазии сопровождается снижением интенсивности слабой экспрессии маркера (H=77,9, $p<0,001$, с умеренной корреляционной взаимосвязью $R=-0,43$, $p<0,001$), увеличением интенсивности умеренной (H=118,4, $p<0,001$, с умеренной корреляционной взаимосвязью $R=0,54$, $p<0,001$) и выраженной экспрессии (H=96,8, $p<0,001$, с умеренной корреляционной взаимосвязью $R=0,47$, $p<0,001$), а также увеличением показателя позитивности экспрессии (ППЭ) СОХ-2 в эпителиальных клетках папиллом (H=88,3, $p<0,001$, с умеренной корреляционной взаимосвязью $R=0,45$, $p<0,001$).

Определение точных количественных характеристик ППЭ СОХ-2 позволяет объективизировать методы патоморфологического исследования папиллом гортани для определения степени дисплазии и верификации cancer in situ. Увеличение ППЭ СОХ-2 более 0,34 соответствует умеренно-выраженной степени иммуногистохимического окрашивания и дисплазии I–II степени. Увеличение ППЭ СОХ-2 до 0,4 соответствует выраженной степени иммуногистохимического окрашивания и дисплазии III степени и раку гортани. ППЭ СОХ-2>0,34 является предиктором опухолевой прогрессии и свидетельствует о высоком риске малигнизации респираторного папилломатоза (Se 72,88% (95% ДИ 66,4-83,0%), Sp 70,37% (95% ДИ 56,4-82,0%), AUC=0,754 (95% ДИ 0,664-0,83), $p<0,001$). На основании полученных данных разработан и внедрен в клиническую практику метод оценки риска малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых.

Клинико-лабораторное обоснование метода вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых. Для исследования молекулярно-биологических факторов, потенциально ассоциированных со стадиями клиничко-морфологического прогрессирования папилломатоза гортани, когорта из 88 взрослых пациентов была разделена на 5 групп. В 1 группу исследования вошли пациенты с распространенной формой папилломатоза гортани (n=27), во 2 – с ограниченной формой новообразовательного процесса (n=20). 3 группу составили взрослые пациенты (n=17) с ремиссией заболевания 6 месяцев, 4 – пациенты со стойкой ремиссией более 2 лет (n=14), в 5 контрольную группу вошли 10 человек со смещенной

носовой перегородкой. Группы были сопоставимы по полу ($\chi^2=0,256$, $p=0,992$) и возрасту ($H=0,672$, $p=0,955$). Рубцовое стенозирование гортани наблюдалось у 4 пациентов, признаки хронического диффузного гиперпластического ларингита – у 13, стойкое канюленосительство – у 1 пациента.

Анализ динамики изменений молекулярно-биологических факторов (VEGF, EGF, PG E2) в сыворотке крови взрослых пациентов в зависимости от стадии развития папилломатоза гортани, выявил ассоциации между уровнем данных цитокинов и клинико-морфологическим прогрессированием заболевания (от стадии ремиссии до рецидива опухоли, от ограниченной до распространенной формы). У пациентов с рецидивом респираторного папилломатоза концентрация VEGF в группах с ограниченной и распространенной формой заболевания, была значимо выше, чем у пациентов контрольной группы и у пациентов с ремиссией заболевания ($H=78,41$, $p<0,001$, с высокой корреляционной взаимосвязью $R=-0,95$, $p<0,001$). В исследованных группах наблюдалась аналогичная динамика уровня EGF: титр EGF в сыворотке крови увеличивался при опухолевом росте ($H=77,44$, $p<0,001$, с высокой корреляционной взаимосвязью $R=-0,94$, $p<0,001$). Также статистически значимые межгрупповые различия были получены по уровню PG E2, который ассоциирован со стадиями распространения папиллом ($H=52,24$, $p<0,001$, с высокой корреляционной взаимосвязью $R=-0,76$, $p<0,001$) и явлениями хронического воспаления в гортани ($H=70,12$, $p<0,001$, с высокой корреляционной взаимосвязью $R=-0,89$, $p<0,001$).

Доказано отсутствие взаимосвязи между уровнем TGF- β в сыворотке крови и стадиями прогрессирования заболевания. Статистически значимых отличий между группами с ограниченной и распространенной формами респираторного папилломатоза и группой с ремиссией 6 месяцев, а также между группой со стойкой ремиссией и контрольной группой не выявлено ($p_{\text{Манна-Уитни}}>0,05$). При этом наиболее высокий уровень TGF- β был ассоциирован с рубцовым стенозированием гортани в послеоперационном периоде ($H=20,2$, $p<0,001$, с умеренной корреляционной взаимосвязью $R=-0,38$, $p<0,001$). Также в исследованных группах выявлена прямая взаимосвязь между рубцовым стенозированием и количеством проведенных хирургических вмешательств на гортани в анамнезе ($R=0,383$, $p<0,001$).

С предиктивной целью определены критические значения молекулярно-биологических факторов, выше которых риск рецидивирования респираторного папилломатоза значительно возрастает:

- VEGF выше 64,69 пг/мл (Se 95,74% (95% ДИ 85,5-99,5%), Sp 92,68% (95% ДИ 80,1-98,5%), AUC=0,984 (95% ДИ 0,931-0,999), $p<0,001$),
- EGF – 136,14 пг/мл (Se 92,68% (95% ДИ 80,1-98,5%), Sp 89,36% (95% ДИ 76,9-96,5%), AUC=0,976 (95% ДИ 0,918-0,997), $p<0,001$),

- PG E2 – 311,8 пг/мл (Se 93,62% (95% ДИ 82,5-98,7%), Sp 80,49% (95% ДИ 65,1-91,2%), AUC=0,895 (95% ДИ 0,812-0,950), $p < 0,001$).

Увеличение значения TGF- β выше 751,36 пг/мл (Se 100% (95% ДИ 47,8-100%), Sp 92,77% (95% ДИ 84,9-97,3%), AUC=0,987 (95% ДИ 0,935-0,999), $p < 0,001$) свидетельствует о высоком риске рубцевания гортани в послеоперационном периоде.

На основании полученных данных разработан и внедрен в клиническую практику метод вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, включающий в себя комплексное и ступенчатое обследование пациентов с анализом факторов риска и клинико-лабораторным мониторингом (рисунок 1). Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на оптимизацию диагностики, лечения и профилактики заболевания. При предотвращении 1 случая рецидива респираторного папилломатоза, экономия средств составит 6870,23 белорусских рублей в год (по ценам на декабрь 2016 года) при неосложненном течении.

Патогенетические подходы к комплексному лечению рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых. Разработанное комплексное лечение заключается в сочетании удаления папиллом гортани с декортикацией голосовых складок и применения проспидия хлорида и инозин пранобекса в адьювантном режиме. В исследование были включены 28 взрослых пациентов с распространенной и часто рецидивирующей формой папилломатоза гортани (2-4 рецидива заболевания в год). У всех пациентов отмечалась выраженная охриплость голоса, одышка при физической нагрузке была в 53,4% (n=15) случаев. При распределении пациентов по полу преобладали мужчины (53,6%, n=15), женщин было 46,4% (n=13). Средний возраст составил 35,5 (28,5; 41,25) года. Среди мужчин и женщин достоверных различий по возрасту не было ($U=91,5$, $Z=0,276$, $p=0,782$). Всем пациентам было выполнено механическое удаление папиллом гортани при прямой микроларингоскопии с декортикацией по Kleinsasser одной (78,6%, n=22) или двух (21,4%, n=6) голосовых складок. В послеоперационном периоде применялся проспидия хлорид и инозин пранобекс по разработанной схеме. У 71,4% (n=20) пациентов по результатам патоморфологического исследования верифицирована папиллома без дисплазии, в 28,6% (n=8) случаях выявлены диспластические изменения. Контрольные осмотры пациентов проводились через 1, 6, 12 и 24 месяца после лечения. У 11 пациентов исследовались уровни VEGF и PG E2 в сыворотке крови как предикторов опухолевой прогрессии до операции и в сроки через 6 месяцев и 2 года после лечения.

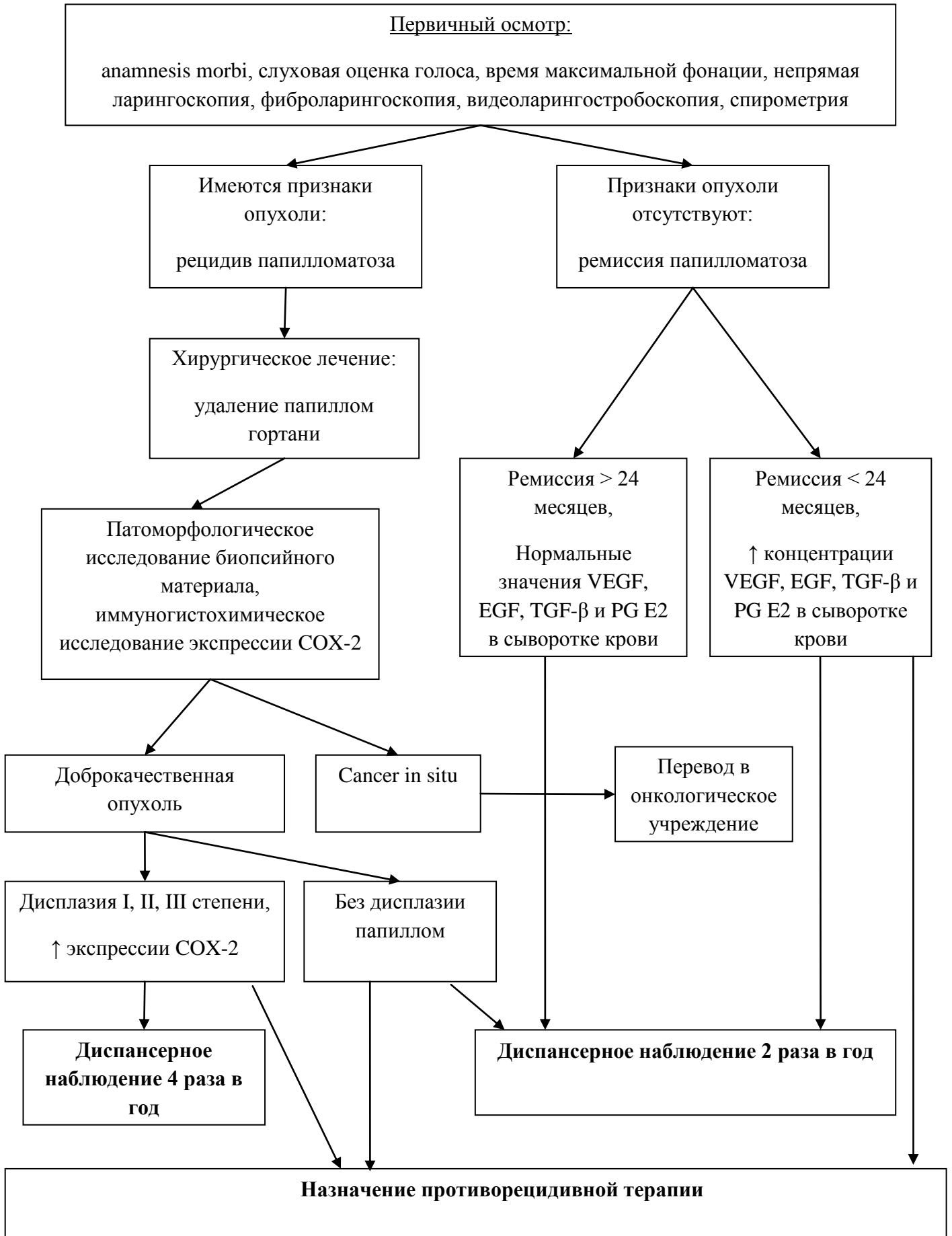


Рисунок 1. – Схема вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых

Эффективность разработанного и внедренного в практическое здравоохранение патогенетически обоснованного комплексного лечения доказана:

- 1) увеличением срока ремиссии заболевания с 4 месяцев (4; 5) до 27,5 (20,25; 30), $T=0$, $Z=4,62$, $p<0,001$;
- 2) снижением уровня молекулярно-биологических факторов в сыворотке крови пациентов после проведенного комплексного лечения (VEGF: ANOVA $\chi^2=22,0$, $p<0,001$, $r=1,0$ и PG E2: ANOVA $\chi^2=20,18$, $p<0,001$, $r=0,9$);
- 3) отсутствием диспластических изменений в тканях папиллом при рецидивировании новообразования (Fisher exact тест, $p=0,018$);
- 4) улучшением функциональных результатов за счет увеличения времени максимальной фонации: у мужчин с 12 секунд (10,5; 15) до 19 секунд (17; 20), $T=0$, $Z=3,4$, $p<0,001$, у женщин с 10 секунд (8; 11) до 14 (13; 16) секунд, $T=0$, $Z=3,18$, $p<0,001$.

Высокая эффективность и отсутствие осложнений и побочных эффектов позволяют рекомендовать патогенетически обоснованное комплексное лечение респираторного папилломатоза у взрослых как метод выбора у пациентов с распространенной и часто рецидивирующей формой заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Проведенное ретроспективное и проспективное исследование позволило детально изучить клинические, фенотипические и патоморфологические характеристики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых. В структуре папилломатоза гортани преобладают лица мужского пола (53,0%, $n=96$). Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет среди лиц обоих полов ($\chi^2=3,0$, $p=0,083$). Но в возрастных категориях 51–60 лет и старше 61 года выявлено значительное преобладание мужского пола ($\chi^2=6,64$, $p=0,01$, $\chi^2=5,63$, $p=0,018$, соответственно). По возрасту первичной манифестации заболевания превалирует взрослая форма (80,1%, $n=145$) над ювенильной (19,9%, $n=36$) в 4 раза. В клинко-морфологической структуре распространенная форма встречалась в 51,5% ($n=212$) случаев, причем поражение всех трех отделов гортани наблюдалось в 16,3% ($n=67$), а в сочетании с продолженным ростом новообразования в трахее – в 18,7% ($n=77$). Малигнизация папилломатоза гортани у взрослых отмечалась у 7,7% ($n=14$) пациентов, диспластические изменения в тканях папиллом выявлены в 28,2% ($n=116$) случаев. Оптимизация стационарного лечения обеспечило уменьшение койко-дней с 16,8 в 2001 году до 7,7 в 2015 году ($T=2,0$, $Z=2,59$, $p=0,009$) [4, 5].

2. Проведенный анализ динамики изменений уровня экспрессии СОХ-2 показал, что медиатор воспаления СОХ-2 ассоциирован с развитием диспластических изменений в тканях папиллом гортани и малигнизацией новообразования. Данный факт подтвержден корреляционной взаимосвязью между степенью выраженности и позитивности иммуногистохимической реакции с маркером СОХ-2 и степенью диспластического процесса и малигнизации. Выявлены статистически значимые отличия исследованных групп: по интенсивности слабой экспрессии в эпителиальных клетках папиллом гортани ($H=77,9$, $p<0,001$, $R=-0,43$, $p<0,001$); по интенсивности умеренной экспрессии маркера ($H=118,4$, $p<0,001$, $R=0,54$, $p<0,001$); по интенсивности выраженной экспрессии ($H=96,8$, $p<0,001$, $R=0,47$, $p<0,001$) и по ППЭ ($H=88,3$, $p<0,001$, $R=0,45$, $p<0,001$) [9, 10, 13].

Анализ динамики изменений молекулярно-биологических факторов (VEGF, EGF, PG E2) в сыворотке крови взрослых пациентов в зависимости от стадии развития папилломатоза гортани, выявил ассоциации между уровнем данных цитокинов и клинико-морфологическим прогрессированием заболевания. Установлены статистически значимые отличия исследованных групп (групп с распространенной, ограниченной формами опухолевого процесса, с ремиссией продолжительностью 6 месяцев и 2 года и контрольной группой) по уровню VEGF в сыворотке крови ($H=78,41$, $p<0,001$, $R=-0,95$, $p<0,001$); EGF ($H=77,44$, $p<0,001$, $R=-0,94$, $p<0,001$), PG E2 ($H=52,24$, $p<0,001$, $R=-0,76$, $p<0,001$). Также высокий уровень PG E2 был ассоциирован с явлениями хронического ларингита ($H=70,12$, $p<0,001$, $R=-0,89$, $p<0,001$). Взаимосвязи между уровнем TGF- β в сыворотке крови и стадиями прогрессирования папилломатозного процесса не выявлено. При этом наиболее высокий уровень TGF- β был ассоциирован с рубцовым стенозированием гортани ($H=20,2$, $p<0,001$, $R=-0,38$, $p<0,001$) [7, 8, 11, 12].

3. Значимыми факторами малигнизации папилломатоза гортани у взрослых являются мужской пол (Fisher exact тест, $p=0,039$), взрослая форма заболевания (Fisher exact тест, $p=0,03$), возраст старше 50 лет (Se 71,43%, Sp 79,07%, AUC=0,783, $p<0,001$), наличие дисплазии папиллом ($R=0,45$, $p<0,001$) и курения у пациентов ($\chi^2=25,36$, $p<0,001$), а также высокая степень выраженности и позитивности иммуногистохимической реакции с СОХ-2 в тканях папиллом гортани) [9, 10, 13].

К факторам риска рецидивирования папилломатоза гортани у взрослых относятся ювенильная форма заболевания ($R=0,63$, $p<0,001$) и увеличение титров VEGF, EGF, PG E2 в сыворотке крови пациентов. Манифестация заболевания в возрасте до 6 лет ассоциирована с высокой частотой рецидивов респираторного папилломатоза ($R=-0,59$, $p<0,001$). Критическими значениями молекулярно-биологических факторов, которые могут служить предикторами

рецидивирования заболевания, являются значение содержания VEGF выше 64,69 пг/мл (Se 95,74%, Sp 92,68%, AUC=0,984, $p<0,001$), EGF – 136,14 пг/мл, (Se 92,68%, Sp 89,36%, AUC=0,976, $p<0,001$), PG E2 – 311,8 пг/мл (Se 93,62%, Sp 80,49%, AUC=0,895, $p<0,001$). Прогностическими факторами рубцового стенозирования гортани являются увеличение уровня TGF- β выше 751,36 пг/мл (Se 100%, Sp 92,77%, AUC=0,987, $p<0,001$) и высокая частота хирургических вмешательств в анамнезе ($R=0,383$, $p<0,001$) [7, 8, 11, 12].

4. Разработанный и внедренный в клиническую практику «Метод оценки риска малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых» основан на иммуногистохимическом определении маркера COX-2. ППЭ COX-2 $>0,34$ является предиктором опухолевой прогрессии и свидетельствует о высоком риске малигнизации респираторного папилломатоза (Se 72,88%, Sp 70,37%, AUC=0,754, $p<0,001$) [9, 10, 13, 31].

5. Разработанный и внедренный в клиническую практику метод вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, в который включено комплексное и ступенчатое обследование пациентов с анализом факторов риска, клинико-лабораторным мониторингом, позволяет оптимизировать лечение и профилактику заболевания, способствует снижению экономических потерь от временной нетрудоспособности и от затрат на лечение и реабилитацию взрослых пациентов [14, 30].

6. Патогенетически обоснованное комплексное лечение рецидивирующего распространенного респираторного папилломатоза у взрослых представляет собой сочетание удаления папиллом гортани с декортикацией голосовых складок и применения проспидия хлорида и инозин пранобекса в адьювантном режиме. Высокая эффективность разработанного комплексного лечения доказана: увеличением срока ремиссии заболевания ($T=0$, $Z=4,62$, $p<0,001$), снижением уровня VEGF (ANOVA $\chi^2=22,0$, $p<0,001$, $r=1,0$) и PG E2 (ANOVA $\chi^2=20,18$, $p<0,001$, $r=0,9$) после курса лечения, отсутствием диспластических изменений в тканях папиллом при рецидивировании новообразования (Fisher exact test, $p=0,018$) и улучшением функциональных результатов за счет увеличения времени максимальной фонации у мужчин ($T=0$, $Z=3,4$, $p<0,001$) и женщин ($T=0$, $Z=3,18$, $p<0,001$) [3, 15].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. С целью повышения эффективности морфологической верификации папилломатоза гортани рекомендуется дополнять морфологическое исследование иммуногистохимическим исследованием маркера COX-2 в тканях папиллом, для уточнения диспластических изменений и возможной трансформации в cancer in situ [9, 10, 13, 31].

2. При определении индивидуальной тактики наблюдения и лечения взрослого пациента с респираторным папилломатозом рекомендуется проводить клиничко-лабораторный мониторинг молекулярно-биологических факторов (VEGF, EGF, PG E2, TGF- β) в сыворотке крови, что позволит предупредить раннее рецидивирование и малигнизацию патологического процесса, бурный рост опухоли и рубцовое стенозирование гортани. Также при составлении индивидуального плана наблюдения и лечения взрослого пациента с папилломатозом гортани обязательно необходимо учитывать анамнестические данные (пол, возраст пациента, возраст первичной манифестации заболевания, наличие курения в анамнезе, кратность хирургических вмешательств) [14, 30].

3. Для повышения эффективности противорецидивного лечения папилломатоза гортани у взрослых рекомендуется применение комплексного лечения, представляющего собой сочетание удаления папиллом гортани с декортикацией голосовых складок и применения проспидия хлорида и инозин пранобекса в адьювантном режиме [3, 15].

4. Рекомендуется при проведении первичной профилактики развития тяжелых диспластических изменений и малигнизации папилломатоза гортани у взрослых активно пропагандировать здоровый образ жизни с отказом от курения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Романова, Ж. Г. Папилломатоз гортани / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // *ARS medica*. – 2009. – № 2. – С. 42–44.
2. Романова, Ж. Г. Папилломатоз гортани у взрослых / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // *Здравоохранение*. – 2010. – № 7. – С. 40–46.
3. Романова, Ж. Г. Основы противорецидивного лечения папилломатоза гортани у взрослых / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // *ARS medica*. – 2010. – № 11. – С. 85–88.
4. Романова, Ж. Г. Анализ заболеваемости папилломатозом гортани у взрослых за период 2000 – 2011 г.г. / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // *ARS medica*. – 2011. – № 19. – С. 61–68.
5. Романова, Ж. Г. Эпидемиологические аспекты папилломатоза гортани у взрослых / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // *Вестн. оториноларингологии*. – 2013. – № 1. – С. 22–25.
6. Малец, Е. Л. Современные способы противорецидивного лечения папилломатоза гортани у взрослых / Е. Л. Малец, Ж. Г. Романова // *Оториноларингология. Вост. Европа*. – 2014. – № 1. – С. 52–61.
7. Малец, Е. Л. Уровни простагландина E₂ при рецидивирующем папилломатозе гортани у взрослых до и после лечения с применением ингибитора циклооксигеназы-2 / Е. Л. Малец, Ж. Г. Романова, Г. И. Иванчик // *Оториноларингология. Вост. Европа*. – 2014. – № 2. – С. 74–80.
8. Малец, Е. Л. Клинико-лабораторное обоснование противорецидивного лечения папилломатоза гортани у взрослых с применением ингибитора циклооксигеназы-2 (целекоксиб) / Е. Л. Малец, Ж. Г. Романова // *Мед. новости*. – 2014. – № 9. – С. 77–79.
9. Значение экспрессии циклооксигеназы-2 в клетках папиллом гортани у взрослых / Е. Л. Малец, Ж. Г. Романова, С. Н. Рябцева, О. П. Шорец // *Оториноларингология. Вост. Европа*. – 2014. – № 3. – С. 50–57.
10. Роль циклооксигеназы-2 в развитии папилломатоза гортани у взрослых / Е. Л. Малец, С. Н. Рябцева, Ж. Г. Романова, О. П. Шорец // *Новости хирургии*. – 2014. – Т. 22, № 6. – С. 727–734.
11. Малец, Е. Л. Клинико-диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов у взрослых пациентов с папилломатозом гортани / Е. Л. Малец // *Молодежь в науке – 2014 : прил. к журн. Вес. Нац. акад. наук Беларуси : в 5 ч. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых НАН Беларуси*. – Ч. 4: Сер. биол. наук / ред. М. Е. Никифоров [и др.], сер. мед. наук / ред. А. В. Сукало [и др.]. – Минск, 2015. – С. 167–171.

12. Малец, Е. Л. Содержание молекулярно-биологических факторов роста в сыворотке крови у взрослых пациентов с папилломатозом гортани / Е. Л. Малец, Ж. Г. Романова, Г. И. Иванчик // Оториноларингология. Вост. Европа. – 2015. – № 1. – С. 15–24.

13. Малец, Е. Л. Циклооксигеназа–2 в патогенезе и прогнозе папилломатоза гортани у взрослых / Е. Л. Малец // Рос. оториноларингология. – 2015. – № 1. – С. 65–68.

14. Малец, Е. Л. Оптимизация комплексных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у взрослых с рецидивирующим папилломатозом гортани / Е. Л. Малец // Оториноларингология. Вост. Европа. – 2015. – № 3. – С. 63–70.

15. Малец, Е. Л. Патогенетический метод комплексного лечения рецидивирующего папилломатозом гортани у взрослых / Е. Л. Малец, Ж. Г. Романова // Оториноларингология. Вост. Европа. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 587–593.

Материалы конференций, съездов, конгрессов, тезисы докладов

16. Романова, Ж. Г. Профилактика рецидивов папилломатоза гортани у взрослых / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1, прил. № 1: Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель 20–21 мая 2010 г. – С. 48–50.

17. Романова, Ж. Г. Влияние прогностических факторов на исходы ювенильного респираторного папилломатоза / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // Актуальные вопросы детской оториноларингологии и 75-летие кафедры оториноларингологии УО «Витебский государственный медицинский университет» : материалы науч.-практ. конф., 9–10 сент. 2010 г. / Респ. науч.-практ. о-во оториноларингологов, Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2010. – С. 48–51.

18. Романова, Ж. Г. Состояние проблемы папилломатоза гортани у взрослых за период 2000-2010 г.г. / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // Новые технологии в решении проблемы патологии голоса, слуха и речи : материалы респ. науч.-практ. конф. оториноларингологов с междунар. участием, посвящ. 50-летию каф. оториноларингологии УО «ГрГМУ», 19–20 мая 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т, Респ. науч.-практ. о-во оториноларингологов ; под ред. О. Г. Хорова. – Гродно, 2011. – С. 50–51.

19. Малец, Е. Л. Способ лечения папилломатоза гортани у взрослых / Е. Л. Малец // Вестн. Смол. мед. акад. – 2011. – Спецвып.: Материалы 39-й конференции молодых ученых, Смоленск, 2011 г. – С. 34–35.

20. Романова, Ж. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика папилломатоза гортани у взрослых / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // *Материалы II Петербургского форума оториноларингологов России, Санкт-Петербург, 23–25 апр. 2013 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]*. – СПб., 2013. – С. 328–329.

21. Романова, Ж. Г. Способ противорецидивной терапии папилломатоза гортани у взрослых с применением ингибиторов циклооксигеназы-2 / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // *Актуальные вопросы оториноларингологии на современном этапе : тез. докл. VII Съезда оториноларингологов Респ. Беларусь, Минск, 21–22 окт. 2013 г. / Респ. науч.-практ. центр оториноларингологии, Белорус. о-во оториноларингологов ; ред. совет Л. Э. Макарина-Кибак (гл. ред.) [и др.]*. – Минск, 2013. – С. 203–205.

22. Малец, Е. Л. Особенности продукции простагландина E₂ при рецидивирующем папилломатозе гортани у взрослых до и после лечения с применением ингибитора циклооксигеназы-2 / Е. Л. Малец, Ж. Г. Романова // *«Минский консилиум–2014» : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 10–11 июня 2014 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол. Ю. Е. Демидчик [и др.]*. – Минск, 2014. – С. 155–159.

23. Малец, Е. Л. Клинико-диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов у взрослых пациентов с папилломатозом гортани [Электронный ресурс] / Е. Л. Малец // *Молодежь в науке – 2014 : материалы XI Междунар. науч. конф., Минск, 18–21 нояб. 2014 г. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых Нац. акад. наук Беларуси*. – [2014]. – С. 196. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

24. Малец, Е. Л. Корреляция экспрессии циклооксигеназы-2 и диспластических изменений в клетках папиллом гортани у взрослых / Е. Л. Малец // *Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки : сб. материалов IV междунар. науч.-практ. конф.* – North Charleston, 2014. – С. 43–46.

25. Малец, Е. Л. Метод комплексного лечения респираторного папилломатоза у взрослых / Е. Л. Малец, Ж. Г. Романова // *Оториноларингология. Вост. Европа*. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 450–451. – *Материалы VIII съезда оториноларингологов Респ. Беларусь, Гомель, 5–7 окт. 2016 г.*

26. Романова, Ж. Г. Факторы роста в патогенезе папилломатоза гортани у взрослых / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // *Оториноларингология. Вост. Европа*. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 465–467. – *Материалы VIII съезда оториноларингологов Респ. Беларусь, Гомель, 5–7 окт. 2016 г.*

27. Malets, A. Clinical and epidemiological characteristics of laryngeal papillomatosis in adults / A. Malets, Zh. Romanova // 8th Bialystok International Medical Congress for Young Scientists, Bialystok 2013 : book of abstracts / [red. P. Muszyński, M. Ducher]. – Bialystok, 2013. – P. 228.

28. Malets, A. Prevention of recurrence of laryngeal papillomatosis in adults / A. Malets // 9th Bialystok International Medical Congress for Young Scientist : book of abstracts, Apr. 24–26th 2014 / [red. M. Lukasik, P. Szczerbo, M. Dymińska]. – Bialystok, 2014. – P. 304.

29. Malets, A. Growth factors in the pathogenesis of laryngeal papillomatosis in adults / A. Malets // 10th Bialystok International Medical Congress for Young Scientists: Suppl. to Book of Abstracts, May 14–16th 2015 / [red. M. Lukasik, K. Cicha]. – Bialystok, 2015. – P. 22.

Инструкции по применению

30. Романова, Ж. Г. Вторичная медицинская профилактика рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.12.2015 / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2015. – 7 с.

31. Метод оценки риска малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 10.05.2016 / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец, С. Н. Рябцева, О. П. Шорец ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2016. – 7 с.

Прочее

Способ прогнозирования неблагоприятного течения папилломатоза гортани у взрослых на основе иммуногистохимического выявления биомолекулярного маркера циклооксигеназа-2 : рационализат. предложение : рег. № 76/3 от 14.03.2016 / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец, С. Н. Рябцева, О. П. Шорец ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2016.

Романова, Ж. Г. Способ комплексного лечения рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых : рационализат. предложение : рег. № 105/32 от 15.11.2016 / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2016.

РЭЗІЮМЭ

Малец Алена Леанідаўна

Другасная медыцынская прафілактыка рэцыдываў папіламатоза гартані ў дарослых

Ключавыя словы: папіламатоз гартані ў дарослых, рэцыдываванне захворвання, другасная медыцынская прафілактыка, малекулярна-біялагічныя фактары.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць другаснай медыцынскай прафілактыкі рэцыдывавальнага папіламатоза гартані ў дарослых.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, патамарфалагічныя, іммунагістахімічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Выяўлены асноўныя клініка-марфалагічныя і фенатыпічныя прыкметы, характэрныя для дарослых пацыентаў з папіламатозам гартані. На падставе праведзеных клініка-лабараторных даследаванняў, вывучана дыягнастычная і прагнастычная значнасць малекулярна-біялагічных фактараў росту (фактар росту эндатэлія сасудаў, эпідэर्मальны фактар росту, трансфармууючы фактар росту-β) і прамотараў запалення (ціклааксігеназа-2, простагландын E2) як асноўных фактараў рызыкі рэцыдывавання і малігнізацыі рэспіраторнага папіламатоза ў дарослых і развіцця рубцовага стэназіравання гартані. Распрацаваны метады ацэнкі рызыкі малігнізацыі рэцыдывавальнага папіламатоза гартані ў дарослых, заснаваны на іммунагістахімічным вызначэнні паказчыка пазітыўнасці экспрэсіі COX-2 у тканінах папілом гартані. Распрацаваны метады другаснай медыцынскай прафілактыкі рэцыдывавальнага папіламатоза гартані, заснаваны на клініка-лабараторным маніторынгу фактараў рызыкі. Навукова абгрунтавана комплекснае патагенетычнае лячэнне распаўсюджанага рэцыдывавальнага папіламатоза гартані ў дарослых, які складаецца ў выдаленні папілом гартані з дэкартыкацыяй галасавых складак і ўжыванні праспідыя хларыду і іназін пранабекса ў ад'ювантным рэжыме.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: выкарыстанне ў спецыялізаваных отарыналарынгалогічных аддзяленнях арганізацый аховы здароўя.

Галіна ўжывання: отарыналарынгалогія.

РЕЗЮМЕ

Малец Елена Леонидовна

Вторичная медицинская профилактика рецидивов папилломатоза гортани у взрослых

Ключевые слова: папилломатоз гортани у взрослых, рецидивирование заболевания, вторичная медицинская профилактика, молекулярно-биологические факторы.

Цель исследования: повысить эффективность вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, патоморфологические, иммуногистохимические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: Выявлены основные клинικο-морфологические и фенотипические признаки, характерные для взрослых пациентов с папилломатозом гортани. На основании проведенных клинικο-лабораторных исследований, изучена диагностическая и прогностическая значимость молекулярно-биологических факторов роста (фактор роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β) и промоторов воспаления (циклооксигеназа-2, простагландин E2) как основных факторов риска рецидивирования и малигнизации респираторного папилломатоза у взрослых и развития рубцового стенозирования гортани. Разработан метод оценки риска малигнизации рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, основанный на иммуногистохимическом определении показателя позитивности экспрессии COX-2 в тканях папиллом гортани. Разработан многоэтапный метод вторичной медицинской профилактики рецидивирующего папилломатоза гортани, основанный на клинικο-лабораторном мониторинге факторов риска. Научно обосновано комплексное патогенетическое лечение распространенного рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, заключающееся в удалении папиллом гортани с декортикацией голосовых складок и применении проспидия хлорида и инозин пранобекса в адьювантном режиме.

Рекомендации по использованию: применение в специализированных оториноларингологических отделениях организаций здравоохранения.

Область применения: оториноларингология.

SUMMARY

Alena Malets

Secondary medical prevention of recurrent laryngeal papillomatosis in adults

Keywords: laryngeal papillomatosis in adults, disease recurrence, secondary medical prevention, molecular and biological growth factors.

Aim of the study: to increase the effectiveness of secondary medical prevention of recurrent laryngeal papillomatosis in adults.

Methods of the research: clinical, laboratory, instrumental, pathological, immunohistochemical, statistical.

Obtained results and their novelty: The main clinical and morphological and phenotypic features characteristic for adult patient with laryngeal papillomatosis were identified. Based on clinical and laboratory studies, the diagnostic and prognostic significance of molecular-biological growth factors (vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, transforming growth factor- β) and inflammatory promoters (cyclooxygenase-2, prostaglandin E2) as the main risk factors of recurrence and malignancy of respiratory papillomatosis in adults and development of scar stenosis of the larynx. A method for assessing the malignancy risk of recurrent laryngeal papillomatosis in adults based on immunohistochemical determination of COX-2 positivity in papillomas tissues of the larynx was developed. A multi-stage method of secondary medical prophylaxis of recurrent laryngeal papillomatosis was developed, based on clinical and laboratory monitoring of risk factors. The complex pathogenetic treatment of widespread recurrent laryngeal papillomatosis in adults consisting of removal of the larynx with decortication of the vocal folds and application of prospididium chloride and inosine pranobex in the adjuvant regime has been scientifically substantiated.

Recommendation for use: application in specialized otorhinolaryngological departments of health care organizations.

Field of usage: otorhinolaryngology.