На правах рукописи

ОТЕЙАМИ Алайе Бьенвеню

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ У ВЗРОСЛЫХ В МОСКВЕ И В ЗАПАДНОЙ АФРИКЕ

3.1.3 – оториноларингология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва, 2024 г.

Работа выполнена на кафедре оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Научный руководитель:
Крюков Андрей Иванович – Член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Официальные оппоненты:
Никифорова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет).
Ким Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, начальник управления науки и образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России».

Ведущая организация: Медицинский Институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024, в _____ часов на заседании Диссертационного Совета 72.1.012.01 при ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, по адресу: 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18 А, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБУЗ «Научный исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, и на сайте https://nikio.ru/.

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук Лучшева Ю.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Папилломатоз гортани (ПГ) – это наиболее часто встречающееся доброкачественное новообразование гортани. Папилломы могут наблюдаться в различных отделах гортани, однако преимущественно - в области голосовых складок (Öner et al., 2023). Быстрый рост папиллом, частое рецидивирование и агрессивное распространение их на окружающие анатомические структуры свидетельствует о злокачественном клиническом течении заболевания (Василенко, 2013).

ПГ является причиной развития стойкой охриплости и может приводить к стенозу гортани и затруднению дыхания. Частые рецидивы заболевания требуют частых хирургических вмешательств под наркозом, что влияет на общее состояние пациента, снижает его трудоспособность, может являться причиной инвалидности. Также повторные операции могут вызвать рубцевание голосовых связок, что приводит к изменению голоса (Goon et al., 2023). Но самое главное – ПГ является облигатным предраком. Таким образом, ПГ имеет большую медицинскую и социально-экономическую значимость (So et al., 2022). Клиническое течение ПГ непредсказуемо, заболевание часто рецидивирует и может длиться всю жизнь (Omland et al., 2014).

По данным различных авторов частота встречаемости ПГ колеблется от 20 до 45% всех доброкачественных опухолей гортани (Шабалдина et al., 2006; Солдатский Ю, 2007; Барышев et al., 2009) и бывает как у мужчин, так и у женщин, при этом известно, что чаще болеют мужчины (Вознесенская И.А. 1974; Иванченко Г.Ф, Каримова Ф.С. 2001; Omland et al. 2014).

На сегодняшний день отсутствуют достоверные статистические данные по уровню заболеваемости и распространенности ПГ в РФ (Дегтярева Д.В. с соавт., 2022). В Западной Африке (З.Африке) за последние 5 лет нет данных о частоте

встречаемости ПГ у взрослых. В зарубежных странах распространенность ПГ варьирует от 0,02 (Япония) до 1,8 (США) на 100 тыс (Derkay, 1995) взрослого населения. Таким образом, можно отметить, что ПГ является широко распространенным заболеванием в мире.

Главная роль в этиопатогенезе респираторного папилломатоза отводится вирусу папилломы человека – ВПЧ (HPV). В большинстве случаев при ПГ диагностируется ВПЧ 11 и 6 типа, реже - 16 и 30 типа (Peñaloza-Plascencia et al., 2000; Draganov et al., 2006; Lacey et al., 2006; Donne et al., 2010; Sanchez et al., 2013). Тип ВПЧ важен из-за прогностических и лечебных последствий. Было обнаружено, что ВПЧ 11 более агрессивен, требует более частых хирургических вмешательств и с большей вероятностью требует адъювантной терапии. Также более вероятно наличие внегортанного поражения с более высоким риском развития стеноза дыхательных путей (Wiatrak et al., 2004).

Основным и окончательным способом дифференциальной диагностики ПГ является гистологическое исследование удаленной ткани. Определение места прицельной биопсии и участков, требующих гистологического исследования, в общей массе удаляемых папиллом - очень важная задача.

Сложной задачей до сих пор остается лечение ПГ. Несмотря на недавние достижения в области вакцинации и терапии, наблюдается высокая частота рецидивов ПГ (San Giorgi et al., 2017). В настоящее время не существует способа, позволяющего излечить ПГ. Хирургическое лечение остается основным способом лечения ПГ, цель которого предотвращение дыхательной обструкции и улучшение качества голоса (Wiatrak et al., 2004).

Высокая частота рецидивов и послеоперационных осложнений в виде рубцовых стенозов гортани требует постоянного поиска подходов к терапии ПГ. Точных данных о причинах рецидива ПГ до сих нет.

Клинических исследований на большой выборке пациентов с ПГ у взрослых до настоящего времени практически не проводилось не только в РФ, но и в мире. Учитывая вышеизложенное, на первый план выходит необходимость изучения распространенности и заболеваемости ПГ, изучение возможных факторов риска рецидива заболевания для планирования лечебных и профилактических мероприятий.

Цель исследования.

Повысить эффективность лечения пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани у взрослых пациентов в Москве и в Западной Африке на основании изучения и сравнительного анализа эпидемиологии заболевания в этих регионах.

Задачи исследования.

1. Определить частоту встречаемости папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке в период с 2010 до 2020 гг.
2. Оценить частоту рецидива папилломатоза гортани среди взрослых в Москве и в Западной Африке в период с 2010 до 2020 гг.
3. Определить факторы риска развития рецидива папилломатоза гортани у взрослых пациентов в Москве и в Западной Африке.
4. Провести сравнительный анализ особенностей течения папилломатоза гортани у взрослых пациентов в Москве и в Западной Африке.
5. Предложить меры по профилактике и улучшению прогноза папилломатоза гортани у взрослых.

Научная новизна исследования.

Впервые проведено эпидемиологическое исследование распространенности папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке.

Впервые изучена частота рецидива папилломатоза гортани среди взрослых в Москве и в Западной Африке.

Впервые определены факторы риска развития рецидива папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке.

Предложены меры профилактики развития рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке.

Практическая значимость работы.

На основании результатов исследования предложены профилактические мероприятия развития рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, которые позволят сократить сроки нетрудоспособности пациентов с этой патологией, и снизить частоту рецидивов заболевания, которые могут быть использованы врачами-оториноларингологами как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность папилломатоза гортани зависит от географических зон и социо-экономических факторов. В Западной Африке частота встречаемости заболевания - 1,7 на 100 000 взрослого населения и в Москве - 5,8 на 100 000 взрослого населения. Среди пациентов с доброкачественной патологией гортани доля папилломатоза гортани составляет в среднем в обеих странах 17,80%.
2. Частота рецидива папилломатоза гортани у общего числа пациентов составляет 65,6%, при этом значимыми факторами риска рецидива заболевания являются: женский пол, ГЭРБ, выраженность рубцевания голосовых складок, отсутствие адъювантной терапии, а также - страна проживания.

Внедрение результатов исследования в практику.

Разработанные профилактические мероприятия развития рецидивирующего ПГ, внедрены в работу оториноларингологических отделений ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского г. Москвы и в больницах Западной Африки (Бенин, Того, Кот-д’Ивуар). Основные положения и выводы работы включены в программы обучения студентов, клинических ординаторов и слушателей циклов усовершенствования

врачей на кафедре оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, ГБУЗ ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ.

Апробация результатов исследования.

Основные положения работы и результаты исследования были доложены и обсуждены: на научной медицинской конференции по ларингологии «Международный День голоса» (Москва, 2023г); еженедельной научно-практической конференции ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ (Москва, 2023г.); заседании Московской ассоциации оториноларингологов (Москва, 2024г.); IV Всероссийском конгрессе с международным участием «Лечебно-реабилитационные перспективы при кохлеовестибулярных и голосовых расстройствах», первом национальном конгрессе сурдологов (Москва,2024г.). Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ Протокол №10 от 21.06.2024 года.

Личный вклад автора.

Автор участвовал в реализации основных этапов научно-исследовательской работы. Проводил анализ медицинских карт больных с ПГ. Провел статистическую обработку и анализ полученных результатов и оформил полученные данные в самостоятельный законченный научный труд.

Публикации.

По результатам исследований опубликованы 2 печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста, состоит из введения, литературного обзора, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 17 таблицами, 7 рисунками. Список литературы включает 176 источника: 24 отечественных и 152 зарубежных.

Хочу выразить благодарность сотрудникам научно-исследовательского отдела микрохирургии гортани и фониатрии ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского и лично заведующей отделом Романенко С.Г. за помощь в исполнении диссертационной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных и методов исследования.

Мы провели ретроспективный анализ историй болезни 372 больных с ПГ, которые наблюдались и проходили лечение в Москве (n=336) на базе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ» и в ЛОР-клинике ГБУЗ «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» и в З. Африке (n=36) с 2019 по 2020 гг. В З.Африке исследование проходило в ЛОР-отделениях Университетского Больничного Центра Параку (Бенин), Университетского Больничного Центра Сильванус Олимпио (Того), Университетского Больничного Центра Трейчвилль (Кот-д'Ивуар).

Критерии включения в исследование: возраст–взрослые (от 18 лет); пациенты с диагнозом: «Папилломатоз гортани».

Критерии исключения из исследования: возраст <18 лет; пациенты с другими диагнозами; неполные данные в истории болезни.

Методы обследования пациентов.

Для решения поставленных задач мы проанализировали истории болезней по следующим параметрам: пол, возраст, давность ПГ, жалобы, анамнез заболевания, результаты стандартного осмотра ЛОР-органов. Результаты исследования дыхательных путей включали: данные эндоскопических методов

(видеоларингоскопии, видеоларингостробоскопии, фиброринолaрингоскопии, узкоспектральной контактной эндоскопии и аутофлюоресцентной эндоскопии), компьютерной томографии гортани и органов грудной клетки, гистологического исследования.

В анамнезе жизни особое внимание уделяли выяснению условий труда, наличию вредных привычек (курение), характеру голосовых нагрузок; в анамнезе заболевания – дебюту заболевания, количеству хирургических вмешательств, количеству рецидивов заболевания, длительности межрецидивного периода, выраженности дисфонии. Основным критерием постановки диагноза ПГ было гистологическое исследование.

▪Непрямая микроларингоскопия

Непрямая микроларингоскопия проведилась с использованием операционного микроскопа Spectra 500 фирмы «Moller Wedel» (Германия) с фокусным расстоянием 350-400 мм и возможностью увеличения от 2 до 24 раз. Оценивали состояние слизистой оболочки гортани, подвижность структур гортани, наличие или отсутствие образования.

Выраженность послеоперационного воспаления мы оценивали по степени выраженности гиперемии слизистой оболочки гортани, которая была наиболее постоянным признаком, встречающимся у всех пациентов. При этом мы использовали визуально- аналоговую шкалу (ВАШ):

0 – гиперемия отсутствует

1 – слабо выраженная гиперемия слизистой оболочки голосовых складок и/или других отделов гортани

2 - умеренно выраженная гиперемия слизистой оболочки голосовых складок и/или других отделов гортани

3 - сильно выраженная гиперемия слизистой оболочки голосовых складок и/или других отделов гортани

▪**Видеофиброларингоскопия**

Видеофиброларингоскопию проводили с использованием видеориноларингоскопа (Karl Storz, Германия) при невозможности оценки состояния отдельных элементов гортани при помощи стандартных методик из-за анатомических или функциональных особенностей гортани.

▪**Гистологическое исследование**

Исследование выполняли на базе патологоанатомического отделения в соответствующих больницах.

Методы статистической обработки полученных данных.

- **Зависимая переменная**

Зависимой переменной в нашем исследовании был ПГ. Критерии диагностики были клинические. Диагноз ПГ устанавливали у любого пациента с клиническими признаками и наличием гистологического исследования папиллом (неороговевающая папиллома, ороговевающая папиллома).

- **Независимые переменные**

Независимые переменные сгруппированы в несколько категорий:

- Социально-демографические и экономические переменные: возраст, пол, страна проживания, профессия.

- Переменные, связанные с факторами риска: курение, ГЭРБ.

-Другие переменные, связанные с ЛОР-осмотром: начало заболевания, количество операций на гортани, наличие рецидива, расположение и распространенность ПГ, вид хирургического лечения, анестезия, выраженность воспалительного процесса после операции, анестезия, трахеотомия, адъювантное лечение, результаты гистологического исследования и качество голоса после операции по шкале Yanagihara: 1- нормальный голос; 2 -дисфония - легкая степень нарушения (легкая охриплость); 3 -дисфония - умеренные нарушения (умеренная

охриплость); 4 -дисфония - выраженные нарушения (выраженная охриплость); 5-афония.

Для сбора данных создали электронную анкету. Весь цифровой материал подвергался статистической обработке. Полученные данные были централизованы и проанализированы с помощью программного обеспечения R-Studio 4.2.2. Качественные переменные выражали как пропорцию, а количественные переменные как среднее ± стандартное отклонение или как медиану с межквартальными размахами после проверки их нормальности с помощью теста Шапиро-Уилка. Для качественных переменных сравнение долей производилось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнения средних значений и медиан проводились с помощью критерия Стьюдента и критерия Крускала-Уоллиса. Для выявления факторов, связанных с ПГ, проводили одномерный и многомерный анализы. Для всех сравнений разница при пороговом значении $p < 5\%$ считалась статистически значимой.

Исходная модель многофакторного анализа включала переменные, связанные в одномерном анализе, переменные, не связанные в одномерном анализе, но находящиеся на пороге значения $p<20\%$ в одномерном анализе, и переменные, признанные в литературе факторами, связанными с ПГ (вынужденные переменные), но который не соблюдали ни одно из двух предыдущих условий. Все эти переменные были введены в начальную модель бинарной логистической регрессии, а затем была применена ступенчатая нисходящая регрессия. Взаимодействие проверено. Подгонка модели проводилась с помощью информационного критерия Акаике (AIC). Порог значимости при $p<5\%$ был применен для сохранения факторов, связанных с ПГ, после поправки на другие переменные в окончательной модели многомерного анализа.

Обработка текста и создание таблиц выполнялись в Word 2019, а создание графики в Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.
ОПИСАНИЕ ВЫБОРКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Социально-демографические и общие характеристики

Средний возраст больных ПГ составил 40,5 лет: в Москве - 42,5 в З.Африке - 35,8. Среди 372 пациентов, 190 (51,08%) - мужчины, т.е. соотношение полов 1,04. Половых различий в распространенности ПГ не выявлено. В таблицах 1 и 2 представлены возрастные и социально-демографические характеристики пациентов.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту в каждой стране

Возраст (год)	**З.Африка n=36**	**Москва n=336**	**Всего n=372**
< 30 лет	1		1
30-39 лет	1		9
40-49 лет	4		,
≥ 50 лет	6		1

Таким образом, в З.Африке ПГ чаще болеют пациенты моложе 30 лет. В Москве ПГ практически одинаково встречается во всех возрастных группах, кроме 40-49 лет. В связи с этим средний возраст больных с ПГ в Москве старше, чем в З.Африке (42,5 и 35,8, соответственно).

Таблица 2

Распределение больных по социально-демографическим признакам

Характеристика	**Москва N=336**	**З.Африка N=36**	**Общий N=372**
Профессия			
Голосовая	17 (5,1%)	4 (11,1%)	21 (5,6%)
Не голосовая	319 (95%)	32 (88,8%)	351(94,3%)
Курение*			

Да	56 (16,6%)	2 (5,6%)	58 (15,6%)
Нет	280 (83,3%)	34 (94,4%)	314 (84,4%)

* Количество *упаковок*-лет: среднее= 11,4±10,4

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с ПГ не курили и не были представителями голосовых профессий.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

В анамнезе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) была у 182 пациентов, т.е. 48,9% выборки, соответственно 49,4 и 44,4% в Москве и в З.Африке.

Ни один из пациентов не был вакцинирован от ВПЧ.

Данные клинического обследования больных ПГ (n=372)

- **Сведения о рецидивировании ПГ**

Из 372 больных более чем у половины (n= 244, 65,6%) имел место рецидив ПГ: в Москве - у 69,6% и в З.Африке - у 33,6% (Табл.3). Таким образом, в З.Африке ПГ рецидивирует в 2 раза реже, чем в Мосмкве, то есть в Москве ПГ отличается более агрессивным течением.

Таблица 3

Распределение больных по периодичности рецидивов

	Москва (n=336)	**З.Африка n=36)**	**Общий (n=372)**
Каждый месяц	4		1 (0,4%)
Каждые 3 месяца	6		17 (7%)
Каждые 6 месяцев	24 (10,3%)		27 (11,2%)
1 раз в год	138 (59,5%)		141(58,3%)
Более года	54 (23,3%)		56 (23,1%)
Итого	232 (69%)	10 (27,7%)	242 (65%)

По клиническому течению ПГ чаще рецидивирует (1 раз в год) в Москве Важно отметить, что пациенты в Москве были оперированы в среднем 11,3 раз, а в З.Африке - 2,4 раза.

- **Основные жалобы**

Основной жалобой больных ПГ была дисфония (n=336, 90,32%), соответственно, 94,1 и 55,6% в Москве и в З.Африке (рис1.). Дисфония и одышка при физической нагрузке наблюдалась у 24 больных (6,4%), на кашель – у 9 (2,4%) пациентов.

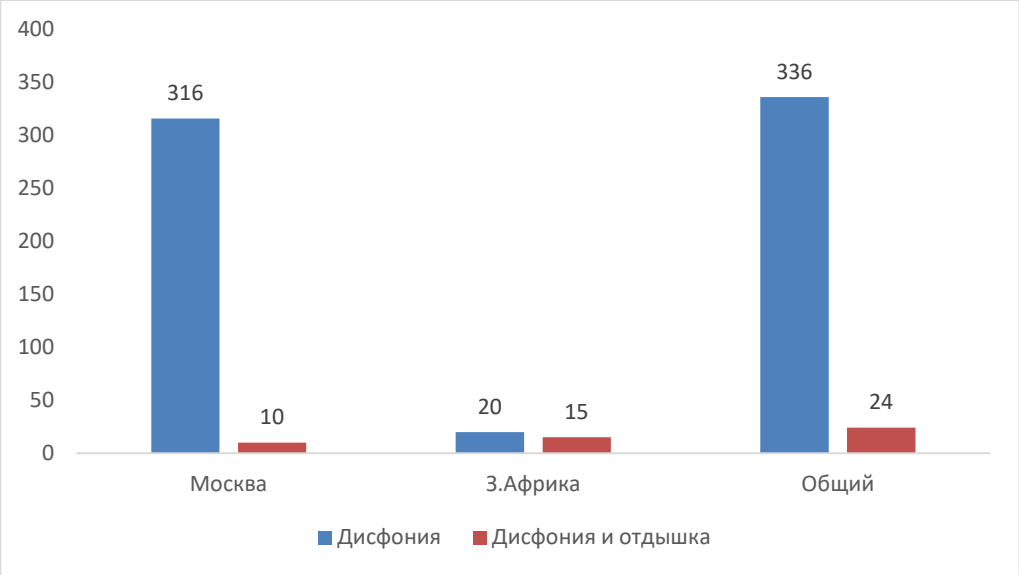


Рисунок 1: Распределение больных в зависимости от основных жалоб

- **Расположение папиллом в гортани и в других органах**

В таблице 4 представлено распространение папилломатоза. Из 372 больных у 5 (1,3%) был папилломатоз другой локализации.

Таблица 4

Распределение больных по локализации папиллом

Локализация папиллом	**Москва n=336**	**З.Африка n=36**	**Общий n=372**
Гортань	332 (98,8%)	35 (97,2%)	367(98,7%)
В просвете трахеостомы, вокруг трахеостомы	2 (0,6)	0	2(0,5%)

Полость носа	1(0,3%)	1 (2,8%)	2 (0,5%)
Мягкое небо, полость рта	1(0,3%)	0	1 (0,3%)

Таким образом, основной локализацией папилломатоза является гортань. Папиллома гортани чаще располагалась в складковом отделе, (n=298, 80,1%). (Табл. 5)

Таблица 5

Распределение больных по расположению папиллом в гортани

	Москва n=336	**З.Африка n=36**	**Общий n=372**
Складковый отдел	279 (83,0%)	19(52,8%)	298(80,1%)
Складковый и подскладковый отдел	42 (12,5%)	9 (25%)	51 (13,7%)
Вестибулярный отдел	15 (4,5%)	8 (22,2%)	17 (4,6%)

- **Классификация ПГ по распространенности патологического процесса по Д.Г.Чирешкину (1971г).**

Распространенная форма ПГ была обнаружена у 320 пациентов. (Табл.6).

Таблица 6

Классификация ПГ по распространенности патологического процесса

	Москва n=336	**З.Африка n=36**	**Общий n=372**
Распространенный	,	17(47,2%)	**320 (86,1%)**
Ограниченный	3	15 (41,7%)	47 (12,6%)
Обтурирующий	(0,3%)	4(11,1%)	5 (1,3%)

Наше исследование показало, что большинство пациентов (86,1%) впервые обращаются к специалистам с распространенной формой ПГ.

- **Распространенность папилломатоза гортани**

В Москве рассчитана распространенность ПГ среди пациентов с патологией гортани с учетом числа больных, госпитализированных по поводу ПГ, от общего

числа больных, госпитализированных только в отделение микрохирургии гортани и фониатрии, независимо от диагноза. Также рассчитана общая распространенность ПГ. В период исследования (2010-2020гг.) распространённость ПГ среди пациентов с патологией гортани составила 17,80%. Общая распространенность ПГ с 2010г по 2020г составила в среднем 0,58% или 5,8 на 100.000 взрослого населения.

В З.Африке рассчитана распространенность ПГ с учетом числа больных, госпитализированных с 2010г по 2020г по поводу ПГ, от общего числа больных, госпитализированных в ЛОР-отделение, независимо от диагноза. Распространённость ПГ в З.Африке составила 0,17%**;** 1,7 на 100.000 населения. Таким образом, ПГ в Москве встречается более чем в 3 раза чаще, чем в З.Африке. (Рис.2,3)

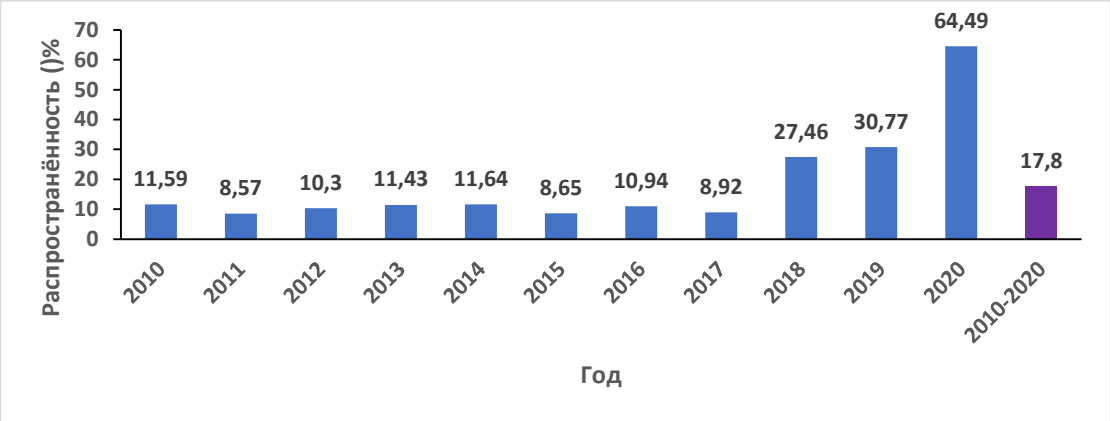


Рисунок 2. Распространённость ПГ с 2010 по 2020г среди пациентов с патологией гортани в Москве

Исходя из данных Рис.2 отмечается неуклонный рост количества случаев ПГ в Москве.

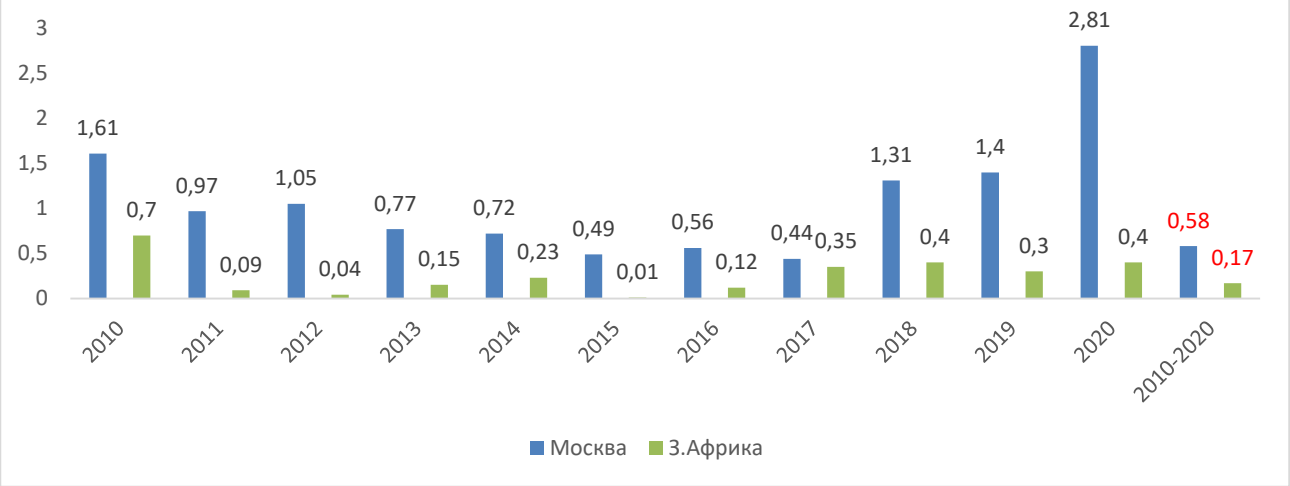


Рисунок 3. Общая распространённость ПГ среди госпитализированных пациентов с ЛОР патологией в Москве и в Западной Африке

- **Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение получили все пациенты. В таблице 7 представлено распределение пациентов в зависимости от вида хирургического лечения.

Таблица 7

Распределение больных по видам хирургического лечения

Вид операции	**Москва n=336**	**З.АфрикаN=36**	**Общий n=372**
По Kleinsasser	298 (86,7%)	35 (97,2%)	333 (89,5%)
Лазерное удаление	38 (11,3%)	0	38 (10,2%)
Микродебридер	0	1 (2,8%)	(0,3%)

Из данных таблицы 7 следует, что хирургическое лечение ПГ по классической методике Kleinsasser доминирует (89,5%). Операция у 270 (72,6%) пациентов проходила под наркозом, а у 102 под местным обезболиванием. Из 372 больных трахеотомию выполнили 15 пациентам (4%).

- **Рубцевание голосовых связок**

Из 372 больных 99 (26,61%) имели рубцовое поражение голосовых связок. В таблице 8 представлено распределение больных по типам рубцового поражения голосовых связок по Remacle M. 2014, согласно которому:

- Тип 1: слизистой-подслизистый уровень. От легкой до умеренной недостаточности смыкания голосовых складок, снижение вибрации
- Тип 2: несмыкание голосовых складок в области закругленной передней комиссуры. Передний умеренный дефект, рубцы с поражением голосовой мышцы. Отсутствие колебаний, легкое несмыкание голосовых складок.
- Тип 3: несмыкание голосовых складок. Рубцевание с вовлечением внутренней надхрящницы и хрящевой дефект до надскладочной области и вращения черпаловидных хрящей.
- Тип 4: несмыкание голосовых складок Формирование спайки передней комиссуры, закругление передней комиссуры, двустороннее нарушение вибрации.

Таблица 8

Распределение больных по типу рубцового поражения голосовых связок

Тип рубца	**Москва n=98**	**З.Африка n=1**	**Общий n=99**
Тип I	86 (87,7%)	0	86 (86,9%)
Тип II	9 (9,2%)	1 (100%)	10 (10,1%)
Тип III	2 (2,0%)	0	2 (2%)
Тип IV	1 (1,1%)	0	1 (1%)

Как следует из данных таблицы чаще всего (86,91%) встречался тип I рубцового поражения голосовых складок.

- **Выраженность воспалительного процесса после операции**

В таблице 9 представлены виды послеоперационных воспалительных процессов.

Таблица 9

Распределение больных по послеоперационному воспалительному процессу

Воспалительный процесс	**Москва n=336**	**З.Африка n =36**	**Общий n=372**
Степень 1	2	5 (13,9%)	221(59,4%)
Степень 2	1	31(86,1%)	151 (40,6%)

Таким образом, более половины больных (59,4%) имели послеоперационный воспалительный процесс легкой степени выраженности (слабо выраженная гиперемия слизистой оболочки голосовой складки) согласно разработанной нами ВАШ. При сравнении степени выраженности послеоперационного ларингита в Москве и в З.Африке отмечается более тяжелый воспалительный процесс у пациентов З.Африки: у 86,1% больных диагностировали 2 степень воспалительного процесса по ВАШ (умеренно выраженная гиперемия слизистой оболочки голосовых складок и других отделов гортани).

- **Противовоспалительное, антирефлюксное лечение и адъювантное лечение**

Большинству больных (n=283, 91%) в Москве в послеоперационном периоде проводилось противовоспалительное лечение, включающее ингаляции с антисептиками, антибиотиками, увлажняющие ингаляции. Системную антибактериальную терапию применяли в случаях выраженного инфильтративного послеоперационного ларингита. В З.Африке терапию глюкокортикостероидами используют и как противовоспалительное лечение, и как адъювантную терапию. Чаще используются Prednisolonum и Betamethasone. В Москве терапию

глюкокортикостероидами в послеоперационном периоде не проводили в связи с вирусной этиологией заболевания. В Москве и в З.Африке послеоперационную противовоспалительную терапию получали одинаковое число пациентов. Адъювантную терапию (интерферон альфа, циклоферон, индол 3 карбинол и другое иммунологическое лечение) получали 190 (51,1%) пациентов в Москве. Всем пациентам рекомендовали консультацию иммунолога, однако 131(35,2%) пациент в Москве отказался от консультации и лечения у данного специалиста. Ни один пациент не получал адьювантную терапию в З.Африке. (Табл. 10)

Таблица 10

Распределение пациентов по противовоспалительному, антирефлюксному лечению и адъювантной терапии

	Москва n=336	**З.Африка n=36**	**Общий n=372**
Послеоперационная терапия	83(84,2%)	31(86,1%)	314 (84,4%)
Антирефлюксное лечение	2 3	1(2,8%)	24 (6,4%)
Адъювантное лечение	, 1	0	151(51,1%)

- **Гистологическое исследование**

Неороговевающая эпидермоидная папиллома обнаружена в 86,3% случаев (n=321). У остальных 51 (13,7%) пациентов диагностирована ороговевающая эпидермоидная папиллома.

- **Послеоперационное качество голоса**

Качество голоса больных, оцененное по шкале Yanagihara в послеоперационном периоде, в большинстве случаев (82%) соответствовало 1 (нормальный голос) (Табл. 11).

Таблица 11

Распределение пациентов по качеству голоса в послеоперационном периоде по шкале Yanagihara

Степень охриплости	**Москва n=372**	**З.Африка n=36**	**Общий n=372**
1	300 (89,3%)	5 (13,9%)	305 (82%)
2	16 (4,8%)	25 (69,4%)	41 (11%)
3	20 (5,9%)	6 (16,7%)	26 (7%)

У большинства послеоперационных пациентов в Москве (89,3%) наблюдалось улучшение качества голоса до нормального, а у больных З.Африки (69,4%) – до дисфонии легкой степени выраженности (легкая охриплость).

- **Папилломатоз гортани и факторы риска рецидива**
  - **Возраст**

Ниже представлено распределение пациентов с рецидивом ПГ в зависимости от возраста.

Таблица 12

Распределение больных с рецидивом ПГ в зависимости от возраста

Возраст	**N**	**Рецидив**		*p=0,4*
		n	**%**	
<30	108	75	69,4	
30-39	98	58	59,1	
40-49	60	38	63,3	
≥50	106	73	68,8	

Таким образом, возраст не имел статистически значимой связи с рецидивом ПГ у взрослых *(P=0,4)*

- **Пол и страна проживание**

Установлена статистически значимая связь между полом, страной проживания и рецидивом ПГ (*p<0,001; p<0,031*). (Таблица 13).

Таблица 13

Распределение больных в зависимости от пола и страны проживания

	N	Рецидив		P-value
		n	%	
Пол				*p<0,001*
Женский	182	138	75,8	
Мужской	190	106	55,8	
Страна проживания				*p< 0,031*
Россия	336	232	69,0	
З.Африка	36	12	33,3	

В нашем исследовании мужчины страдали ПГ несколько чаще, чем женщины (51 и 49% соответственно). Однако важно отметить, что у женщин наблюдалось больше рецидивов заболевания, чем у мужчин. (75,8 против 55,8%, *P <0,001*). Кроме того, рецидивирование ПГ зависимо от географической зоны (*P<0,031)*. Процент рецидива в З.Африке был значительно ниже, чем в Москве (33,3 и 69%, соответственно).

- **Наличие ГЭРБ, курение и голосовая профессия**

В нашем исследовании была установлена статистически значимая прямая связь между ГЭРБ и возникновением рецидивов ПГ. У пациентов с диагностированной ГЭРБ рецидивы ПГ возникали чаще согласно статистическим данным. У лиц не голосовых профессий рецидивы ПГ случались реже. Но, в целом, голосовая профессия статистически значимо не влияла на частоту рецидивов ПГ. Наше исследование не подтверждает, что курение влияет на частоту рецидивов ПГ (P=0,08). (Таблица 14)

Таблица 14

Распределение больных в зависимости от наличия ГЭРБ, голосовой профессии и курения

	N	Рецидив		P-value
		n	%	
ГЭРБ				*p<0,001*
Да	182	138	75,8	
Нет	190	106	55,8	
Голосовая профессия				*p=0,074*
Да	21	10	47,6	
Нет	351	234	66,7	
Курение				*p=0,08*
Да	58	26	44,8	
Нет	314	218	69,4	

Хотя частота рецидивов ПГ была выше среди некурящих, статистически значимой связи с рецидивом ПГ у взрослых не отмечено (p=0,08). Однако очень важно помнить, что курение связано с развитием рака головы и шеи.

- **Влияние количества операций на гортани и наличия послеоперационных рубцов на возникновение рецидивов папилломатоза**

Установлена статистически значимая связь между послеоперационным рубцеванием и возникновением рецидивов ПГ (p<0,001) (Таблица 15).

Таблица 15

Распределение больных в зависимости от рубцевания голосовых складок

Рубцевание голосовых складок	N	Рецидив		P-value
		n	%	
Да	99	98	98,9	*p< 0,001*
Нет	273	146	53,5	

В среднем на одного пациента получилось 11,3 операций. У 99 пациентов выявили рубцовую деформацию голосовых складок. Из них, частота рецидива была 98,9%. Таким образом рубцовая деформация гортани прямо влияет на частоту рецидивов (p <0,001).

- **Влияние хирургического и адъювантного лечения на возникновение рецидивов папилломатоза гортани**

Вид хирургического вмешательства не влиял на количество и кратность рецидива ПГ(Таб.16).

Таблица 16

Распределение больных в зависимости от хирургического и адъювантного лечения

Вид лечения	**N**	**Рецидив**		P-value
		n	**%**	
По Kleinsasser				*p=0,3*
Да	333	215	64,6	
Лазерное удаление				*p=0,7*
Да	39	23	60,5	
Адъювантное лечение				*p<0,001*
Да	190	12	6,3	
Нет	182	119	65,4	

Таким образом, хирургический метод лечения ПГ не влиял на рецидив заболевания. Адъювантное лечение статистически значимо замедляет частоту рецидивов, что свидетельствует о достаточной ее эффективности. (p <0,001).

- **Моделирование факторов связанных с рецидивом папилломатоза гортани**

В таблице 17 представлена регрессия факторов, связанных с рецидивом ПГ, в целом.

Таблица 17

Регрессия факторов, связанных с рецидивом ПГ у взрослых

	N	Рецидив		RRb[IC95 %]	p
		n	%		
Возраст (Год)					*0,4*
< 30	108	75	69,4	1	
30-39	106	73	68,9	0,64 [0,36-1,31]	
40-49	98	58	59,2	0,76 [0,39-1,49]	
≥ 50	60	38	63,3	0,97 [0,54-1,74]	
Пол					*<0,001*
Женский	182	138	75,8	1,36 [1,17-1,58]	
Мужской	190	106	55,8	1	
Страна проживания					*<0,031*
Россия	336	232	69,04	0,79 [0,66-0,94]	
З.Африка	36	2	3,3	1	
Курение					*0,08*
Да	58	26	44,8	1,17 [0,99-1,37]	
Нет	314	218	69,4	1	
Голосовая профессия					*0,074*
Да	21	10	47,6	1,13[0,88-1,45]	
Нет	351	234	66,7	1	
ГЭРБ					*0,001*
Да	182	138	75,8	1,09[0,79-1,52]	
Нет	190	106	55,8	1	
Рубцевание голосовых складок					*<0,001*

Да	99	98	98,9	1	
Нет	273	146	53,5	0,54 [0,48-0,60]	
Адъювантное лечение					*<0,001*
Да	190	12	6,3	1	
Нет	182	119	65,4	0,64 [0,58-0,71]	
Противовоспалительное послеоперационное лечение					*0,896*
Да	314	205	65,2	1	
Нет	58	39	67,2	0,99 [0,83-1,18]	

Из представленной таблицы следует, что рецидив ПГ в исследуемой выборке достоверно чаще ($p<0,001$) выявлен у женщин и у пациентов с имеющимся рубцовым процессом в гортани ($p<0,001$). У пациента с ПГ, живущего в З.Африке, вероятность рецидива была значительно меньше ($p <0,031$). Хотя частота рецидивов была выше у пациентов с не голосовой профессией (66,7 против 47,6%), не было статистически значимой связи между рецидивами заболевания и голосовой профессией ($p=0,074$). Частота рецидивов была выше у пациентов, у которых в анамнезе была ГЭРБ ($p<0,001$) и был выражен рубцовый процесс в гортани ($p<0,001$). Мы обнаружили достоверную связь между возникновением рецидива заболевания и проводимой адъювантной терапией в исследуемой группе ($p<0,001$).

Таким образом, согласно модели основных эффектов, сохраняемыми прогностическими переменными для рецидива ПГ были: пол; страна проживания; наличие ГЭРБ; рубцевание голосовых складок; адъювантное лечение.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность папилломатоза гортани в структуре доброкачественной хирургической патологии гортани составляет 17,80% и зависит от географических зон и социо-экономических факторов: в Западной Африке частота встречаемости

составляет 1,7 на 100 000 взрослого населения, а в Москве - 5,8 на 100 000 взрослого населения.

2. Частота рецидива папилломатоза гортани составляет 69.0% в Москве и 33.3% в Западной Африке

3. Значимыми факторами риска рецидива папилломатоза гортани являются: женский пол ($p<0,001$), ГЭРБ($p<0,001$), выраженность рубцевания голосовых складок($p<0,001$), а также - страна проживания ($p<0,031$).

4. Профилактикой развития рецидива папилломатоза гортани может служить адьювантная и послеоперационная противовоспалительная терапия, так как существует достоверная прямая зависимость частоты рецидива папилломатоза гортани от этих видов лечения ($p<0,001$). Противовоспалительная послеоперационная терапия не оказывает непосредственного влияния на рецидив папилломатоза гортани, однако она препятствует развитию рубцового процесса в гортани, а значит косвенно влияет на рецидив заболевания.

5. Папилломатоз гортани в Москве отличается более агрессивным течением по сравнению с Западной Африкой, рецидивы заболевания составляют 69,0% и 33,3%, соответственно. В Западной Африке чаще болеют (72,2%) пациенты моложе 30 лет, в отличие от Москвы, где заболеваемость папилломатозом гортани одинакова во всех возрастных группах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1- Необходимо минимизировать количество повторных операций при папилломатозе гортани посредством коррекции факторов риска и тщательного наблюдения за больными

2- Необходимо проводить послеоперационное противовоспалительное лечение и наблюдение за пациентами с целью минимизировать рубцовый процесс в гортани как осложнение хирургического лечения.

3- Больным папилломатозом гортани рекомендовать адъювантное лечение с момента установления заболевания и наблюдение у иммунолога.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эпидемиологические особенности папилломатоза гортани у взрослых (обзор литературы). Крюков А.И., Романенко С.Г., Отейами А.Б. Вестник оториноларингологии. 2024;89(2):66-70.

2. Эпидемиологические особенности папилломатоза гортани у взрослых в Москве/ Крюков А.И., Романенко С.Г., Отейами А.Б., Амэган Н.Х., Павлихин О. Г., Елисеев О.В., Курбанова Д.И., Лесогорова Е.В. Вестник оториноларингологии. 2024;89(3):4-10.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПГ – папилломатоз гортани

ВПЧ – вирусы папилломы человека

HPV – human papillomavirus

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

НИКИО – Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологий им. Л.И. Свержевского

МОНИКИ –Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ВАШ – визуально- аналоговую шкалу

З.Африка – Западная Африка