

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА УНГ БОЛЕСТИ

**НРУ АСОЦИИРАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ЛОР
ОРГАНИТЕ ПРИ ЛИЦА НАД 18 ГОДИШНА
ВЪЗРАСТ**

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен "доктор"

Д-р Силвия Емилова Вълчева

Научен ръководител: Доц. д-р Иван Чалъков д. м.

София, 2011г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение	5
Използвани съкращения	3
1. Цел и задачи	7
2. Литературен обзор	8
2. 1. Кратка анатомия на ЛОР органите	8
2. 1. 1. Нос и околоносни кухини	8
2. 1. 2. Устна кухина и фаринкс	18
2. 1. 3. Ларинкс. Хипофаринкс	28
2. 2. Патогенеза на вирусните инфекции	35
2. 3. Характеристика на човешки папиломни вируси	42
2. 4. Етиология на HPV асоциираните заболявания в ЛОР органите .	50
2. 5. Епидемиология на HPV асоциираните заболявания в ЛОР органите	53
2.6. Клинично наблюдение и диагностика на HPV асоциираните заболявания в ЛОР органите	55
2.7. Профилактика и лечение на HPV асоциираните заболявания в ЛОР органите	66
3. Материал и методи	73
4. Анализ на резултатите от собственото проучване	76
5. Изводи	122
6. Литература	124

Използвани съкращения

РРП - рецидивираща респираторна папиломатоза

HPV - човешки папиломен вирус

PCR - polimerase chain reaction

SCP - спиноцелуларен папилом

HNSCC - плоскоклетъчен карцином в областта на главата и шията

SCC - плоскоклетъчен карцином

TSCC - тонзиларен плоскоклетъчен карцином

ELISA - ензимен имунно сорбентен тест

ДНК - дезоксирибонуклеинова киселина

РНК - рибонуклеинова киселина

Апоптоза - процес на програмирана смърт на клетките в които са настъпили непоправими нарушения в тяхната ДНК. Апоптозата играе протективна роля срещу развитие на рак.

Генна експресия - фенотипна изява на гена

Мутация - генетично унаследена промяна в даден ген

Онкоген - клетъчен или вирусен ген, който е потенциално способен да трансформира клетки.

Трансформация - превръщане на нормалната клетка в злокачествена в резултат от каскада от събития, които се контролират от различни класове онкогини.

Трансформирана клетка - клетка придобила способност за неограничен растеж и развитие на необичайно място в организма

Тумор - супресорни гени(антионкогени) - гени, които подтискат клетъчната пролиферация и превръщането на нормалната клетка в ракова.

АПК - антиген представящи клетки

ВЪВЕДЕНИЕ

Вирусите имат водещо значение за човешката инфекциозна патология. Те причиняват повече от 80% от заразните заболявания и от тях умират повече болни в сравнение с всички болести, причинявани от други инфекциозни агенти. С годините тази тенденция се засилва. За това оказват влияние много и различни фактори:

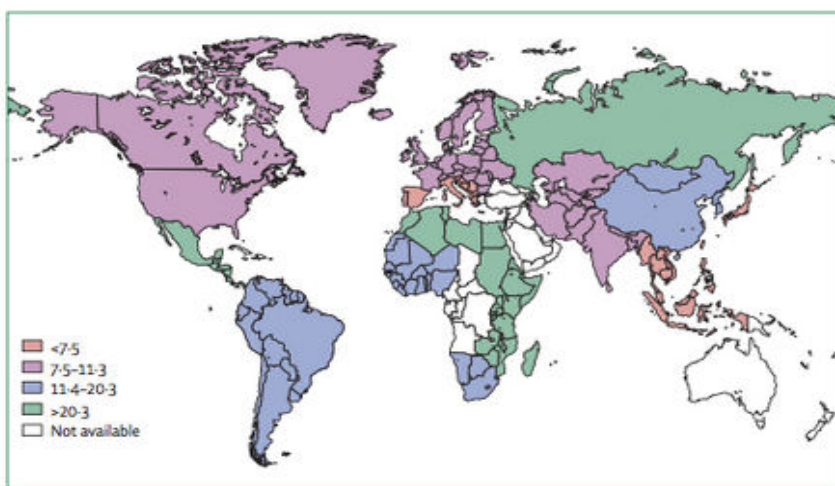


Figure 1: Estimated HPV DNA prevalence in the world regions
Estimates are based on a meta-analysis of 78 studies including 157 879 women with normal cytology. Colours represent the adjusted prevalence in the region and denote the quartile distribution of all the estimates.

Фиг. 1 Разпространение на HPV инфекцията в различните региони на света.

- увеличаване и концентрация на населението и на общуването между хората от различни райони на света;
- разрушаване на естествени екосистеми, които могат да елиминират вирусите;
- общо отслабване на имунитета под влияние на замърсяването на въздуха, храната и водата, увеличената употреба на антибиотици, стероиди, алкохол, наркотици, нарастването на стресовите фактори;
- поява на нови или модифицирани вируси, адаптацията им към други преносители, както и разширяване на географското им разпространение;
- загърбване на важни морални традиции с ранни безразборни сексуални контакти с повече партньори и лекомислено отношение към необходимите предпазни мерки;

- недостатъчно или неправилно използване на противовирусни средства и схеми за лечение и профилактика на вирусните заболявания.

Представения дисертационен труд обхваща актуална информация относно заболяванията, които причиняват човешките папиломни вируси в ЛОР органите при лица над 18 години в хода на вирусната патогенеза и клиничния ход на протичане при доброкачествени, предракови и ракови лезии. В този смисъл е необходимо мащабно проучване на разпространението на HPV инфекциите у нас. В резултат на масово приложение на скринингови изследвания за HPV, в страните от Западна Европа, Канада и САЩ се наблюдава трайно намаление на показателите заболяемост, докато данните на Българския Национален раков регистър сочат постоянно увеличаване на случаите с всяка измината година.

Като имахме предвид всичко това, както и факта, че липсват системни проучвания по отношение на HPV инфекциите, ние си поставихме за цел да проучим групи пациенти с HPV асоциирани заболявания.

ГЛАВА ПЪРВА

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Цел на изследването:

Да проучим различни групи пациенти над 18 години с HPV асоциирани заболявания и развитието на доброкачествени, предракови и ракови лезии в областа на нос, околоносни кухини, устна кухина, фаринкс и ларинкс, постъпили на лечение в I-ва УНГ клиника на УМБАЛ "Царица Йоанна" за период от 10 години /1999 - 2009/

ЗАДАЧИ

Задачи на изследването

Задачите, които си поставихме за постигане на целта са:

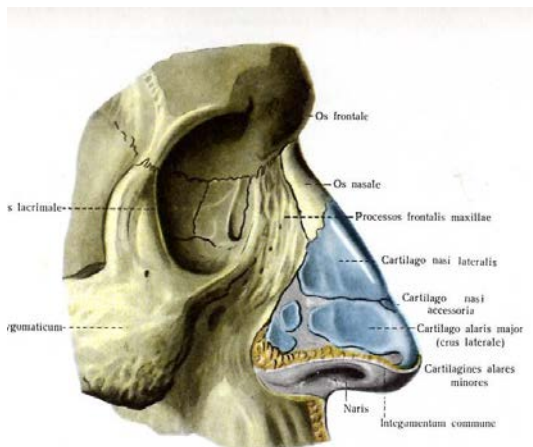
1. Да проучим честотата и възрастовата характеристика на пациентите с HPV асоциирани заболявания.
2. Да проучим локализацията на туморите във връзка с клиничното протичане и прогнозата на заболяванията при изследваните пациенти.
3. Да преценим рецидивната прогностична характеристика, според типа HPV.
4. Да анализираме характерните тенденции в еволюцията на заболяванията.
5. Да оптимизираме методите на лечение и да определим насоките за превенция при пациенти с HPV асоциирани заболявания.
6. Да отделим червената папиломатоза на ларинкса като отделно заболяване, което протича по типа на Ювенилната папиломатоза.

ГЛАВА ВТОРА ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2. 1. КРАТКА АНАТОМИЯ НА ЛОР – ОРГАНИТЕ

2. 1. 1. НОС И ОКОЛОНОСНИ КУХИНИ

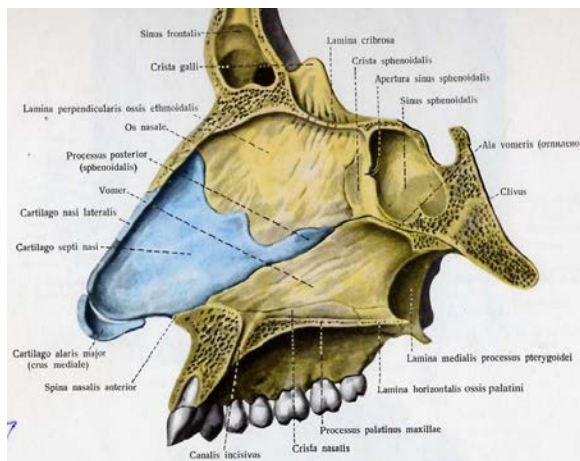
Носът се разполага в медиалната част на лицето, има триъгълна форма. Разделя се на външен и вътрешен нос.



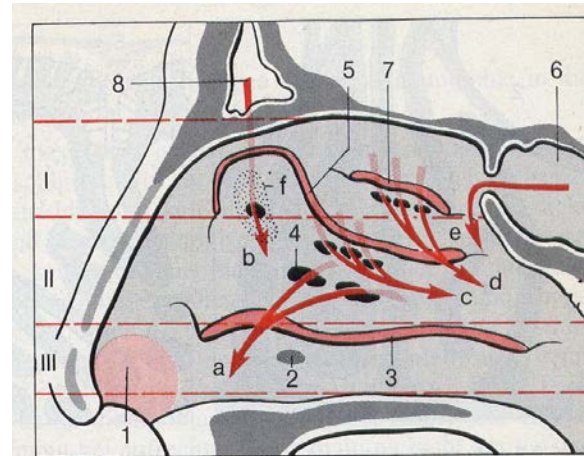
Външният нос представлява триъгълна пирамида, разположена в средната част на лицето. Съставен е от кости - хрущяли и съединителна тъкан. (фиг. 1. 1)

Фиг. 1. 1 Анатомичен препарат на външния нос

Вътрешният нос *cavum nasi* се разделя на две почти симетрични части от *septum nasi* (фиг. 1. 2 и 1. 3).



фиг. 1. 2 *Septum nasi*



фиг. 1. 3 Латерална стена на носната кухина

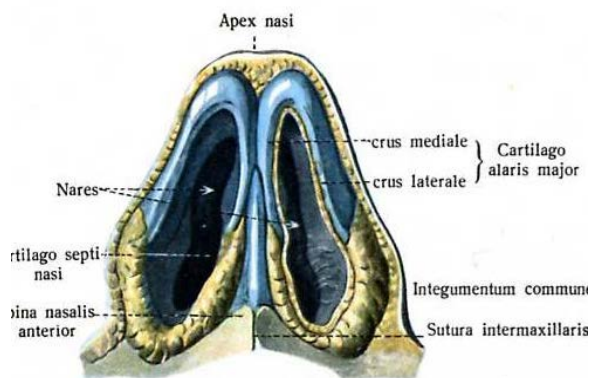
I - горен носов ход; II - среден носов ход; III долен носов ход.

1. *vestibulum nasi*; 2. *ductus nasolacrimalis*; 3. залавно място на долната носна конха; 4. *ostium maxillae*; 5. залавно място за средната носна конха; 6. *sinus sphenoidalis*; 7. залавно място за горната конха; 8. *sinus frontalis*.

a) дренаж на етмоидалните клетки; b) дренаж на челния синус (*ductus nasofrontalis*);

- c) дренаж на предните етмоидални клетки; d) дренаж на задните етмоидални клетки;
f) област на инфундибулума.

Най-предната част на носната кухина се заема от предверие (vestibulum nasi). Тази част е покрита с кожа притежаваща кожни аднекси - косми (vibrissen) с мастни и потни жлези. Медиалният сектор се изгражда от предната част на септалния хрущял, който се определя като опора на вестибулума. (фиг.1. 4)



фиг. 1. 4 pars mobillae nasi

Той е здраво прикрепен със съединително-тъканни връзки към подлежащата костна рамка, където те образуват с медиалните крачета на аларния хрущял най-предната част на носната преграда - columella. Горната и най-предна част на вестибулума (fossa navicularis) се моделира от двете подковообразни извити cartilago alaris majoris, чийто медиални крачета се сливат и участват в изграждането на колумелата, а латералното образува външния контур на alae nasi. (фиг. 1. 1, 1. 2)

Хрущялът на външната стена и останалите костни структури имат различна форма и носят фамилни, расови и наследствени характеристики и придават типичните форми на контура на носа. На прехода от вестибулума към истинските носни кухини (cavum nasi) се намира една функционално важна структура – limen nasi или вътрешната клапа на носа. Тя е образувана от проминиращо изпъкване на предния ръб на cart. triangularis на латералната стена на носа. Лименът е най-тясната част на вътрешния нос поради което е с най-голямо влияние за назалното дишане.

Истинската носна кухина – cavum nasi proprium се разполага след limen nasi и достига назад до choanes. Медиалната стена или septum nasi на носната кухина се формира, вентрално от cartilage (lamina) quadrangularis

(*cartilago septi nasi*), а в задната част от костните *lamina perpendicularis ossis ethmoidalis* и *vomer* (фиг. 1. 2). Латералните стени на носната кухина имат много комплицирана структура и в тях се намират някои важни, структури за функцията на носа и (фиг. 1. 3) околоносните кухини:

- Трите носни конхи (раковини) *Conchae nasales inferior, media et superior*.
- Средният носен ход, разположен между долната и средната конха, където се намира различно изразено полулунно хлътване - *recesses semilunaris*, в което се отварят околоносните синуси –фронтална, етмоидална и максиларна кухини. Сфеноидалният синус се излива ретроназално.
- Отворът на слъзните пътища (*Ductus nasolacrimalis*).

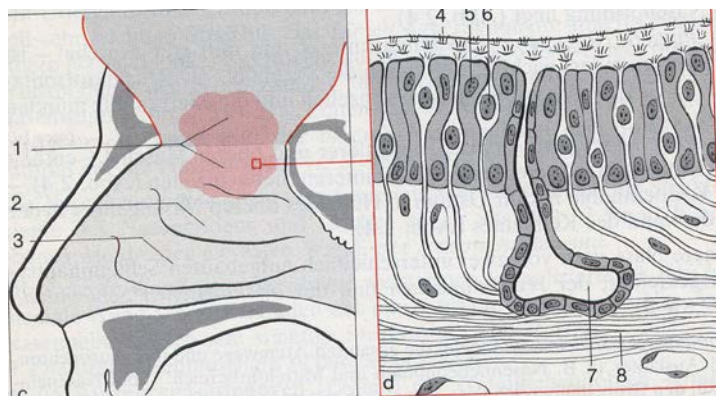
Между носните конхи и септума се образува общия носов ход - *meatus nasi communis*, а между носните раковини се формират три носни хода - долен, среден и горен. Непосредствено под предния полюс на долната конха, е орифициума за слъзните пътища - *ductus nasolacrimalis*. По тази причина тези структури са особено важни в диагностично и терапевтично отношение.

1. Долният носов ход се разполага между пода на носната кухина и залавното място на долната конха и в него на около 3 см зад външния отвор на носа се намира апертурата на *ductus nasolacrimales*.

2. Средният носов ход - между долната и средната конха е с особено клинично значение, защото в него се намира една цепка *recesses semilunaris* в която се отварят от пред назад следните околоносни кухини:

- *Ductus nasofrontalis* на челния синус.
- Групата на предните етмоидални клетки.
- Максиларният синус. Сфеноидалният синус се отваря на височината на горния носов ход по предната стена на кухината - високо в епифаринкса.

Вътрешният нос е покрит с два различни типа мукоза - респираторна и олфакторна. Те се разполагат на две различни нива в носната кухина и



най-важното се разграничават хисто – морфологично и структурно, особено олфакторната лигавица (фиг. 1. 5).

Фиг. 1. 5 Сагитален схематичен срез на олфакторната мукоза.

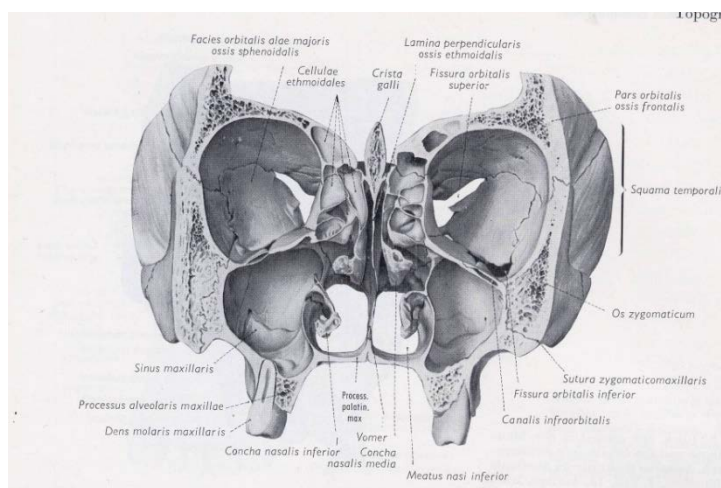
1. regio olfactoria 2. concha nasalis media 3. concha nasalis inferior 4. реснички на обонятелните клетки 5. опорни клетки 6. обонятелна клетка 7. жлези на Bowman
8. обонятелни нервни влакна

Респираторна мукоза - Тя покрива цялата носна кухина включително и разклоненията в околоносните кухини, трахеята и бронхите и бронхиолите. Принципно стоежът на мукозата е този на многореден цилиндричен респираторан въсиносен епител, сред които се намират множество чашковидни клетки, слоеве от смесени жлези и повече или по-малки зони от лимфоидни струпвания и венозни кавернозни пространства, особено в долните и средните конхи.

Олфакторната мукоза - Тя се простира в т. нар. обонятелна зона (Rima olfactoria) която заема площта на lamina cribrosa (през която преминават влакната на n. olfactorius) и разположените в съседство части на горната повърхност на средната и изцяло горната конхи и горната част на септума. Специфичното за тази зони е наличието на жлезите на Bowman, които продуцират липоиден секрет. Той покрива като тънък филм цялата олфакторна зона и служи като среда, в която се съдържат ензими, поглъщащи (попиват) одориферните вещества. Секретът на тези жлези е строго специфичен за обонятелната зона и няма прилика с респираторния, в които преобладава серо - мукозната компонента. (7)

ОКОЛОНОСНИ КУХИНИ

Околоносните кухини представляват анатомо генетично заложени разширения на носната кухина към съседните черепни пространства, оформени ембрионално и някои развити непосредствено преди раждането. Околоносните структури обхващат следните кухини (фиг. 1. 6).

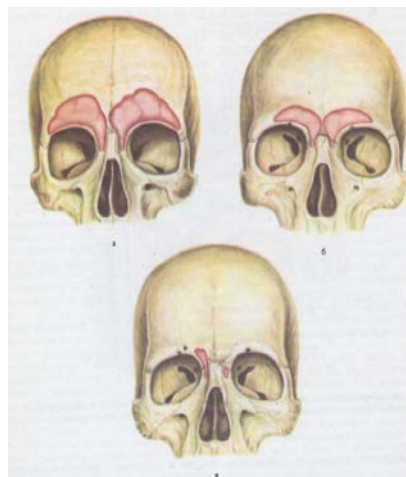
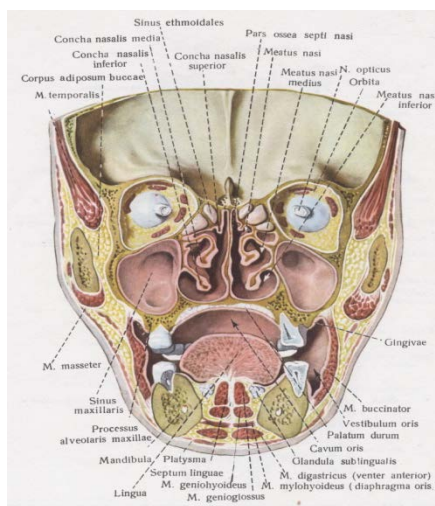


фиг. 1. 6 Напречен срез през максиларния синус и етмоидалния лабиринт

- Sinus maxillaris е най-големия синус с обем от 15 до 30 ml. Отворът на максиларния синус – ostium maxillare се намира в най-горната част на синуса и задна част в средния носов ход (фиг. 1. 3)

Максиларната кухина има четири стени - горна или орбитална, която е едновременно и долна стена на орбитата през която преминава n. infraorbitalis. Медиалната е едновременно и латерална стена на носната кухина, където в задно горния ъгъл се намира отвора на максиларния синус. Предната стена (лицевата) формира фронталната част на лицето, а в горния орбитален ръб се намира отвора за n. infraorbitalis. Задната стена tuber maxillae на синуса представлява границата между fossa pterygopalatina и синуса. В fossa pterygopalatina преминават a. maxillaris, разполагат се ganglion pterygopalatinum, клончета на n. trigemeinus и разклонения на вегетативната нервна система. Подът на максиларната кухина, в зоната на алвеоларното разширение (recessus alveolaris),

представлява тясно пространство, в което се намират различни неравности, под формата на отделни изпъквания (протуберанси) и хлътвания *eminentio et impressiones dentales*, понякога покрити от тънка костна ламела или само от синусна лигавица в които се разполагат корените на втория премолар и на първия молар (фиг. 1. 7).



Фиг. 1. 7 Напречен срез на максиларната и етмоидалните кухини

Фиг. 1. 8 Фронтален синус - варианти

- Sinus frontalis (фиг. 1. 8) е силно вариабилен по отношение на обема (средно има обем 5 - 8 мл).

Отворът на фронталния синус се отваря на първо място в средния носов ход в *recesses semilunaris* намиращ се в назалната част на долната стена от където след плитко хлътване - *infundibulum*, започва силно извит ход *ducts nasofrontalis*.

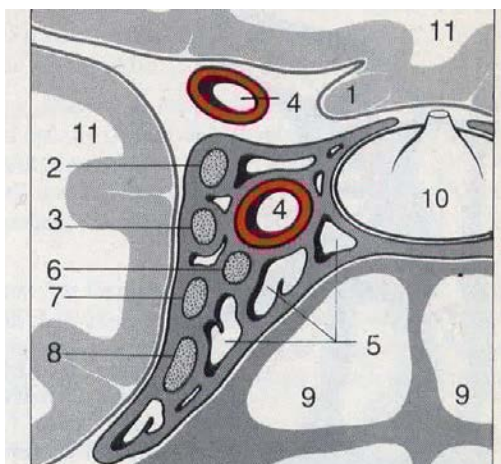
Синусът притежава следните стени: *paries orbitalae* - долна стена в която се намира *n. supraorbitalis*, отделяща орбитата от синусното съдържимо. Медиалната стена *septum interfrontale*, невинаги се намира в медиалната проекция, поради което двата синуса имат различен обем. Задната стена *paries cerebralis*, отделя предната част на мозъка.

- Sinus ethmoidalis - се състои от 6 - 10 въздух съдържащи клетки (*cellulae ethmoidales*), като целият им обем достига 2 - 3 мл. Клинично се описват предни и задни етмоидални клетки. Всички решетъчни клетки се

отварят в средния носов ход намиращ се в *recesses semilunaris*, между отвора на фронталния и максиларния синуси. Между отделните клетки съществуват също отделни комуникации и те могат да се изливат една в друга. Задната група етмоидални клетки се отварят със самостоятелен отвор в горния носов проход.

Етмоидалният лабиринт има следните стени: Горна граничеца с предната черепна ямка. Латерална - отделя се *lamina orbitalis* от орбитата, задна – отделя решетъчния лабиринт от сфеноидалната кухина (фиг. 1. 9). Медиалната стена отделя етмоидалния лабиринт от средната и горна конха.

- *Sinus sphenoidalis* се разполага в корпуса на клиновидната кост в основата на черепа в прехода между средната и задната черепни ямки. Формата и големината варират в широки граници, но средно обемът достига от 0, 5 до 3 мл. Отворът на *sinus sphenoidalis* се намира в предната стена в *recessus sphenoehtmoidalis*, малко зад задния полюс на горната конха. Сфеноидалният синус има следните стени: горна - граничи със средната и задна черепна ямка, а също се намира в близък контакт с *chiasma opticorum* и *foramina optica*. В най-горната част на сфеноидалната кост в особено вдлъбване, *sella turcica*, се разполага хипофизата. Латералната стена има плитък канал, в които се разполага *sinus cavernosus* и *a. carotis interna* и II, III, IV, V, VI черепно мозъчните нерви. (фиг.1.9.)

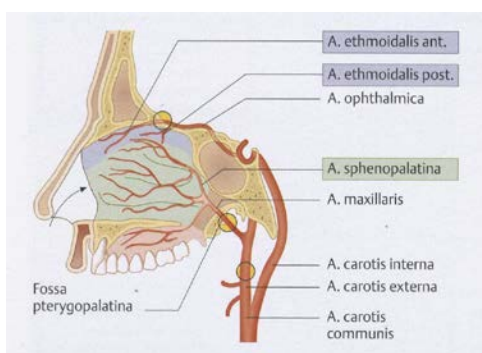


Фиг. 1. 9 Фронтален разрез през сфеноидалния синус

1. n. opticus 2. n. oculomotorius 3. n. trochlearis 4. a. carotis interna 5. sinus cavernosus 6. n. abducens 7. n. ophthalmicus 8. n. maxillaris 9. sinus sphenoidalis 10. hypophysae 11. cerebrum

Има възможност понякога *canalis opticus* и *a. carotis interna*, а също така и nn. III IV да лежат напълно свободно в латералната стена на сфеноидалната кухина. Дъното на синуса изгражда горната стена на хоаната. Непосредствено зад задната стена се намира задната черепна ямка, където се разполага *pons*'а.

Мукозната покривка на околоносните кухини е аналогична на тази в носната кухина.



Кръвоснабдяването на околоносните кухини и носната кухина се осъществява от клонове на *a. carotis interna et externa* (фиг. 1. 10).

фиг. 1. 10 Кръвоснабдяване на носа и околоносните кухини

A. carotis externa снабдява с кръв носа чрез *a. maxillaris* и *a. facialis*. Най-важният клон на *a. maxillaris* е *a. Sphenopalatina*, която кръвоснабдява носните кухини. Втората група артерии излизат от *a. carotis interna*, която дава магистрален клон *a. ophthalmica* с две клончета *aa. ethmoidalea ant. et*

post. за снабдяване с кръв на горната повърхност на носа и етмоидалните клетки. От a. ophthalmica се отклоняват следните клончета:

1. a. ethmoidalis anterior - се издига кранално, напуска орбитата през foramen ethmoidale anterior в черепната кутия, върви над етмоидалните клетки и през един от отворите на lamina cribrosa се спуска в носната кухина, където се разпада на множество малки клончета.

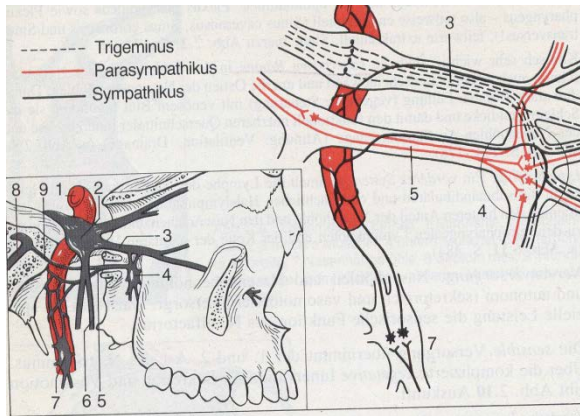
2. a. ethmoidalis posterior преминава по долната страна на черепа и след foramen ethmoidale posterior се дели на: a. posterior septi за задната част на септума и на a. posterior lateralis. за латералната страна на хоаната и носната стена.

3. a. dorsalis nasi е крайният клон на a. ophthalmica, която анастомозира с a. angularis, клон на a. facialis от a. carotis externa.

В предната част на носния септум кръвоносните съдове дават множество разклонения между a. carotis externa et interna и анастомози (Locus Kiesselbach sive Little area). Венозният отток се осъществява по v. facialis и v. ophthalmica, plexus pterygoideus et pl. pharyngeus, понякога и интракраниално през sinus cavernosus, sinus coronarius et sinus transversus.

Лимфният отток се осъществява главно от две системи – предна, която събира лимфа от носната пирамида и я отвежда в субмандибуларните и повърхностните шийни лимфни възли, а задната система се дренира в задната част на носната кухина и епифаринкса и отвежда лимфата в ретрофарингиалните и югуларната верига лимфни възли.

Инервация - носните и околоносните кухини се инервират от сензорната автономна (секреторни и вазомоторни) нервна система. Към последната спада и обонятелната функция на n. olfactorius. Сензитивната инервация се осъществява от първия и втория клон на n. trigeminus, а вегетативните части за секреторната и вазомоторната активност се реализира по следния начин(фиг. 1. 11)



Фиг. 1. 11 Инервация на носа и околоносните кухини

1. a. carotis interna 2. ganglion Gasseri 3. n. maxillaries 4. gangl. pterygopalatinum
5. n. canalis pterygoidei (Vidianus) 6. n. mandibularis 7. gangl. cervicale superius
8. n. facialis et n. intermedius 9. n. petrosus major

Вегетативна инервация: Симпатичните влакна (вазоконстриктори) произхождат от първите пет торакални сегменти на гръбначния мозък, след което преминават през gang. cervicalis superior, и от там като постганглионерни влакна се разпростират около стените на кръвоносните съдове и чрез тях достигат лигавицата на носа и околоносните кухини. Една част от тези влакна преминават директно през ганлия без да се прекъсват и стигат ganglion pterygopalatinum.

Парасимпатиковите влакна (вазодилатация) идват от n. intermedius (nucleus lacrimomuconasalis → n. intermedius → ganglion geniculi → n. facialis → n. petrosus major → n. canalis pterygoidei (N. Vidianus) → ganglion pterygopalatinum. В ganglion pterygopalatinum преганглионерните парасимпатичните влакна се превключват, след което инервират мукозата на носа и околоносните кухини със секреторни и парасимпатични вазодилатиращи влакна.

Ganglion pterygopalatinum изпълнява решаваща роля за функцията на носа и околоносните кухини и се приема като команден център за вегетативната инервация. Той има три основни корени:

1. Парасимпатиковите влакна засилват секреторната и вазодилативната функция.

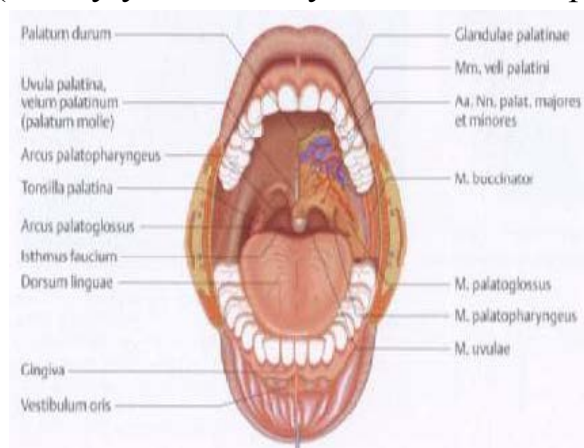
2. Влакната от симпатикуса (вазоконстрикция) значително понижават секрецията.

3. Влакната на n. Trigemini (по пътя на gang. Gasserii→n. maxillaris) със сензитивните влакна (също и секреторните) пренасят болковите усещания. (7)

2. 1. 2 УСТНА КУХИНА И ФАРИНКС (ГЪЛТАЧ)

УСТНА КУХИНА

Устна кухина (cavum oris) има шест стени: отпред се отграничава от горната и долна устна, отзад от arcus palatoglossus, подът формира дъното на устната кухина, а горната от твърдото и мекото небце. От предните дъги на мекото небце arcus palatoglossus устната кухина преминава в isthmus faucium след което към мезофаринкса. Горната и долната зъбна редица разделят устната кухина на две части: предверие vestibulum oris (между устните и бузите от една страна и от друга между зъбните редици



и алвеоларния гребен) и на собствена устна кухина (cavum oris proprium), която се простира от вътрешната страна зад зъбната редица до предните arcus palatoglossus (фиг. 2. 1).

Фиг. 2. 1 Схема на устната кухина

Истинска устна кухина (Cavum oris proprium) се отграничава от:

- Небце (palatum), което се дели на твърдо и меко. Твърдото небце (palatum durum) се образува от двата proc. palatinus maxillae, сливащи се в медиалната линия със срещуположната кост в sutura palatina mediana, която назад завършва в spina nasalis posterior. Мекото небце (palatum molle) се състои от предна хоризонтална част, продължение на

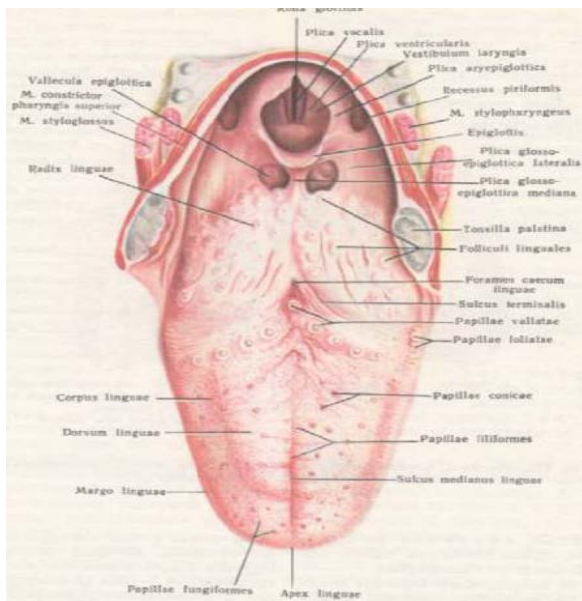
твърдото небце и задна (*velum palatinum*), която с корена на езика образува *isthmus faucium*. От двете страни на мекото небце започват две мукозни гънки - дъги, предна *arcus palatoglossus*, и задна *arcus palatopharyngeus*. Мекото небце е покрито с мукоза и субмукозна апоневроза, която плътно сраства с подлежащата мускулатура.

Най-важните мускули на мекото небце са: 1. *M. tensor veli palatini* започва около слуховата тръба и *fossa scaphoidea*, след което се насочва към мекото небце. 2. *M. levator veli palatini* - започва от долната повърхност на *pars petrosa* и хрущялната част на слуховата тръба и след това се разперва и залавя в апоневрозата на мекото небце. 3. *M. palatoglossus* е тесен, нежен мускул изпълва предната дъга на фаринкса. 4. *M. palatopharyngeus* заема пространството на задната палатиналната дъга. Между двете дъги се оформя различно дълбока ниша *fossa tonsillarum*, в която се разполага небната сливица, *tonsilla palatina*.

- Сливици - *tonsillae palatinum* са симетрични образувания, със задната си част контактуват с *m. constrictor pharyngis superior*, медиалната им повърхност е покрита с многослоен плосък епител и с наличие на дълбоки крипти - лакуни. Те имат кръгли отвори, които проникват в дълбочина, като канали с различна ширина и дължина.

- Езикът (*lingua, glossa*) - изпълва практически цялото пространство на истинската устна кухина, оказващ непрекъснат натиск на околните тъкани, което спомага непрекъснатата устна кухина да бъде затворена. На езика се различават: горна повърхност *dorsum linguae* (фиг. 2. 2) с една медианна линия - *linea s. sulcus medianus*, която напред се излъчва в *apex linguae*, а назад завършва в *basis linguae* и два странични ръба *margus linguae*. Горната повърхност на езика е покрит с модифициран епител, които оформя, вкусови гнезда разпръснати в различните му части - *papillae filiformis* (в зоната на върха), *papillae fungiformis* (в зоната на върха

и ръбовете), *papillae foliatae* (страничната и задна част на езика) и *papillae vallatae*.

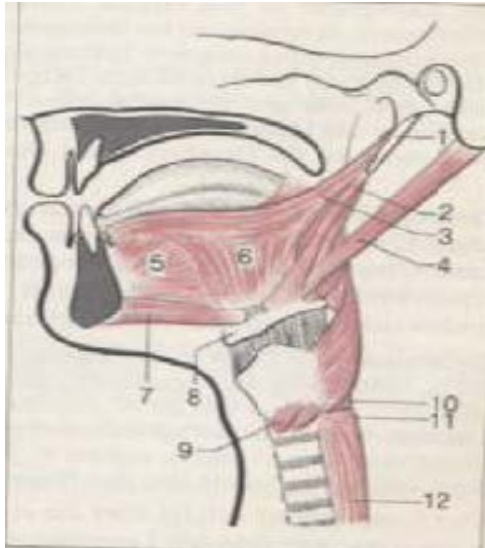


Фиг. 2. 2 Повърхност на езика - анатомична структура

Границата между тялото и основата на езика се лимитира от различно изразена дълбока V-образна бразда *sulcus terminalis*, която завършва в сляп отвор *foramen caecum*, водещ в канал остатък от *ductus thyreoglossus*. В основата на езика се разполага *tonsilla lingualis*. Назад основата на езика се лимитира от епиглотиса, а в ъгъла между него и основата на езика лежат две хлътвания – *valleculae epiglotticae*.

Езикът е изключително подвижен мускулен орган, който участва в акта на гълтането, дишането, възприемане на вкусовите усещания, а също така участва и в модулиране на говора. Основната мускулна маса на езика се залавя за долната челюст и заедно с мускулите на устната кухина, се фиксират за подезичната кост (*os hyoideum*), а чрез ларинкса и фарингиалната мускулатура се свързват с базата на черепа и *m. stylo mastoideum*.

Топографско анатомичното подреждане на мускулите подsigурява огромния мотилитет на езика. Мускулите се разделят на две: група (фиг. 2. 3): мускули, които не се фиксират за костните структури наречени още



собствени: m. transversus, mm. longitudinalis superior et inferior, m. verticalis и втората група, която се залавя за костни структури на базата на черепа, след което те преминават покрай подезичната кост (m. styloglossus, m. genioglossus, m. hyoglossus, m. palatoglossus).

Фиг. 2. 3 Мускули на езика:

1. Processus styloideus 2. M. stylohyoideus 3. m. Styloglossus 4. m. digastricus
5. m. genioglossus 6. m. hyoglossus 7. m. geniohyoideus 8. os hyoideum 9. m. cricohyoideum
10. Триъгълник на Killian. 11. pars fundiformis на m. cricopharyngeus 12. oesophagus

Подът на устната кухина се изгражда от масивен мускул m. mylohyoideus заловен по вътрешната долна рамка на мандибулата. Този мускул се разперва, като диафрагма в подковообразната долна челюст, а със задния си край се залавя за подезичната кост.

По долната стена на езика (при вдигнато състояние) се намира мукозна гънка - frenulum linguae, около която се намират двете carunculus sublingualis в които се отваря ductus submandibularis (Warton) на glandula submandibularis и ductus sublingualis (Bartholini) за значително по-малката glandula sublingualis. Изходният отвор на glandula parotis – ductus parotideus Stenoni се отваря по латералната стена на бузата на височина на горните молари и glandula lingualis anterior (Blandin - Nuhnische) в една гънка plica fimbriata.

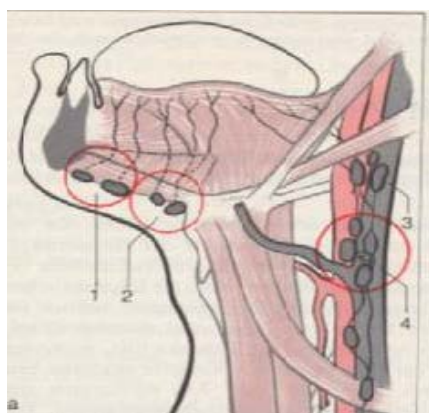
Долната челюст (os mandibulae). На мандибулата могат добре да се детерминират: главичка - caput mandibulae с шийка и една дълбока бразда incisura mandibulae и един проц. coronoideus. В дистална посока те преминават във вертикален ramus mandibulae, следвано от плавна извивка angulus mandibulae и накрая зъвършват с хоризонтален клон, corpus

mandibulae. В хоризонталния сектор в костен канал преминава третия клон на n. trigeminu - n. mandibularis, който излиза през foramen mentale заедно с кръвоносните съдове за кръвоснабдяване и сензитивната инервация на долната зъбна редица.

Мукозната тапицерия на устната кухина се състои от невроговяващ многореден епител, здраво прираснал към подлежащия периост, които в определени зони напр. твърдо небце и алвеоларния гребен силно задебелява.

Кръвоснабдяването на устната кухина, езика и пода на устата се осъществява в основни линии от a. carotis externa чрез нейните клонове a. lingualis, широк магистрален съд за езика, a. sublingualis за пода на устната кухина, а a. facialis за бузите, докато за мекото небце са - a. pharyngea ascendens и a. palatina descendens (клон на a. maxillaris). Венозният отток се реализира чрез едноименните вени - v. facialis или към plexus venosus pterygoideus оттам v. jugularis interna. Има и друг алтернативен път за отток през plexus pterygoideus към sinus cavernosus.

Лимфните съдове следват приблизително регионалното разпределение, които преминават през субменталните и субмандибуларните, както



и паротидните възли към лимфните възли около v. jugularis interna. Лимфният отток от езика и diaphragma oris върви хомолатерално в началото (фиг. 2. 4), но може да се кръстосва контралатерално към срещуположните лимфните възли. Последното е важно обстоятелство при лимфогенното метастазиране.

Фиг. 2. 4 Лимфен отток на езика: 1. Nodi lymphatici submentales 2. N. Lymphatici submandibularae 3. N. lymphatici jugularis craniales 4. N. lymphatici profunda (Kustner)

Неврална инервация се реализира по два отделни начина: моторната от n. hypoglossus и сензитивната (чувствената) от n. Lingualis (клон на n.

trigeminus). От n. vagus се инервират задните части на езика, сензорната (вкусовата) от n. glossopharyngeus предназначена за базата на езика, а от n. lingualis, чрез chorda tympani (влакна на n. facialis) за върха на езика. Подът на устната кухина има моторна инервация от n. mylohyoideus, който изхожда от сензитивните влакна на n. mandibularis на n. trigeminus. Секреторната за слюнчената секреция, се осъществява чрез сензитивна парасимпатикуса през chorda tympani и клончета от ganglion submandibulare, а симпатиковата инервация се реализира през съдовете за жлезите от plexus caroticus.

Дъвкателната мускулатура се инервира от моторните влакна на n. mandibularis на n. trigeminus, мускулатурата на бузите (m. buccinator) от n. facialis. Зъбната инервация: горните от n. maxillaris, долните от n. mandibularis и двата нерва са клонове на n. trigeminus. Мандибуларната става се инервира от n. auriculotemporalis клон на n. mandibularis, а мекото небце получава инервация от три клончета на следните нерви: n. n. glossopharyngeus, vagus et trigeminus.(7)

ФАРИНКС - НАЗОФАРИНКС, МЕЗОФАРИНКС И ХИПОФАРИНКС (ГЪЛТАЧ)

Фаринксът топографско анатомично се разполага зад носната и устната кухини, представлява конична мускулна тръба, при възрастни има височина около 12 - 13 см. (отгоре надолу), като дистално прогресивно се стеснява и плавно преминава в хранопровода. Топографско анатомично фаринксът може да се раздели на три етажа, които напред имат и три отвора:

- Nasopharinx (epipharinx, pars nasalis pharingis) се лимитира от горната страна от черепната основа на fornix pharingis, а надолу хоризонтално се отграничава от мислената линия на опънатото меко небце, което се допира до предната стена на гръбначния стълб. Напред

епифаринксът се отваря през хоаните в носната кухина. В тази част най-важните структури: са горната стена, тя представлява дъното на сфеноидалния синус на която в горно медиалната плоскост се намира лимфоидно струпване *vegetatio adenoidea*, напред са хоаните, а латерално - фарингиалното отворище на *tuba Eustachii*. Това отворище представлява леко хрущялно възвишение, зад което се намира слабо хлътване - *fossa Rossenmüller*, дъното на която затваря *foramen lacerum* (той е изпълнен с фибро картилагинозна ембрионална тъкан). Непосредствено над *foramen lacerum* по пода на черепа преминава *n. abducens*. Напред и надолу се разполага мекото небце, *palatum molle*. Задната стена се отделя от гръбначния стълб с груба съединително тъканна фасция *fascia prevertebralis*, която в назофаринкса отграничава покритите с тънка фасция *mm. longi capitis*, а също останалите шийни мускули и тялото на първия и втория шийни прешлени *atlas*(C - 1) *et axis*(C - 2). Между превертебралната фасция и шийната мускулатура, т. е. между двете фасции, се формира тясно цепковидно пространство *spatium prevertebralis*, в което се намират 2 - 5 лимфни възли. Мукозата на епифаринкса е съставена от многореден цилиндричен въсеносен и многослоен плосък невроговяващ епител.

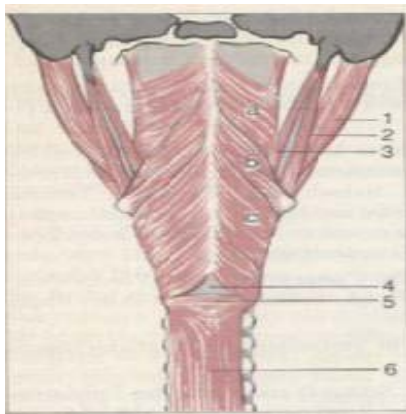
- *Mesopharynx* (*oropharynx, pars oralis pharynges*) има горна граница, която се простира от описаната преди долна хоризонтална линия на назофаринкса и достига до долната граница, която се определя от мислената хоризонтална линия минаваща през горния ръб на епиглотиса. Тази част на фаринкса се намира зад *isthmus faucium* на устната кухина. Той има височина около 3 - 4 см. покрит е с многослоен цилиндричен епител и притежава следните структури - задната стена е представена от продължението на *fascia prevertebralis*, покриваща тялото на втори и трети шийни прешлени, латералната се заема от *fossa tonsillaris* с разположената в нея *tonsilla palatina*, оградена от двата *arcua palatoglossus et arcus palatopharyngeus*. Над тонзилата се намира различно индивидуална

изразена fossa supratonsillaris, която води в различно дълъг канал sinus tortual. Към мезофаринкса анатомично се отнасят следните структури – двете валекули, основата на езика, предната повърхност на мекото небце и лингвалната повърхност на епиглотиса.

- Нурофаринх (laryngopharynx, pars laryngis pharynges) се простира от горния ръб на епиглотиса, а дистално достига до долния ръб на cartilago cricoidea на ларинкса. Напред той се отваря към входа на ларинкса. От двете страни на ларинкса се оформя фунияобразно пространство sinus piriformis, през които преминава храната. Най-важните структурни особености на ларингофаринкса са: предната стена – introitus laryngis и задната стена на ларинкса, латералната – изградена от m. constructus pharyngis et sinus piriformis. Последният се отграничава медиално от plica aryepiglottica, латерално от lamina cartilaginis thyroideae et membranae hyothyroideae. Непосредствено до хипофаринкса се разполага и преминава a. carotis communis, v. jugularis interna, n. vagus. Задната стена на ларингофаринкса се представя от m. constructus pharyngis, fascia prevertebralis и телата на С - 3, С - 4, С - 5 и С - 6 шийни прешлени, след което се стеснява дистално и преминава във входа на хранопровода. Мукозната покривка на хипофаринкса е многослоен невроговяващ плосък епител.

Фаринксът има два слоя мускулатура, които притежават различна функция:

Първата - циркулаторна мускулна група - притежаваща сфинктерна функция и се състои от три мускула: mm. constrictor pharyngis superior (залавя се за черепната основа), m. constrictor pharyngis medius (залавя се за подезичната кост), m. constrictus pharyngis inferior (фиксира се за пръстеновидния хрущял на ларинкса). Всички тези мускули в дорзална посока се сливат пред гръбначния стълб в един съединително тъканен шев rharpe mediana (фиг. 2. 5).



Тук особено клинично значение се придава на *m. constrictor pharyngis inferior*, който има две части - *pars thyreopharyngea* и *pars cricopharyngea* (Killian мускул), влакната на които се раздалечават в задната част пред гръбначния стълб и образуват едно триъгълно слабо място наречено триъгълник на Килиан.

Фиг. 2. 5 Мускули на гълтача

1. *m. digastricus* 2. *m. stylopharyngeus* 3. *m. stylopharyngeus*
4. Триъгълник на Killian 5. *Pars fundiformis m. cricopharyngeus* 6. *oesophagus*

Втората група (повдигачи) е тази, която повдига и сваля в дистална посока фаринкса и се задвижва от чифтни мускулни групи, които се разполагат от външната страна на хипофаринкса. Най-мощните елеватори са *m. stylohyoideus*, *m. salpingopharyngeus*, *m. palatopharyngeus*, и в по-слаба степен участват в тази функция още и *m. stylohyoideus*, *m. styloglossus*.

Кръвоснабдяване на гълтача. Фаринксът се кръвоснабдява основно от клоновете на *a. carotis externa* - *a. pharyngea ascendens*, *a. palatina ascendens*, *rr. tonsillares* от *a. facialis* клончета на *a. maxillaris*, като например *a. palatina descendens*, клон на *a. lingualis*. Венозният отток се извършва по *v. facialis*, *plexus pterygoideus* и оттам към *v. jugularis interna*. Лимфните пътища последователно преминават през няколко междинни, непостоянни лимфни възли - *lymphonoduli retropharyngiales*, след което се насочват към дълбоките югодигастрални лимфни възли на шията. Долните етажи на фаринкса се дренират към паратрахеалните, чрез което те се свързват и с бронхиалните респективно и торакалните лимфни възли.

Инервация на фаринкса. Моторната инервация за единични мускули се осъществява от *n. glossopharyngeus*, *n. vagus* и *n. hypoglossus*. Сензитивната инервация се контролира и е аналогична на тази от назофаринкса, от клончета от *n. maxillaris* на *n. trigemini*, но

мезофаринксът се инервира и от клончета на n. glossopharyngeus, а хипофаринкса само от n. vagus.

Лимфоепителиалният пръстен на фаринкса

Лимфоепителните струпвания оформени, като тонзили се разполагат в началото на мезо и назофаринкса, т. е. в началото на хранителния и респираторния тракт, под формата на пръстен на Waldeyer. Валдайеровият лимфен пръстен се състои от следните тонзили:

- Tonsilla palatina - чифтен орган, разположена между предната и задната дъга във fossa tonsilaris, притежава дълбоки крипти.
- Tonsilla lingualis - нечифтно струпване в основата на езика, индивидуално, обемна изразена лимфната тъкан.
- Tonsilla pharyngea - (vegetatio adenoidea) нечифтна, изпълва пространството на fornix pharyngis и задната страна на назофаринкса.
- Tonsilla tubaria – чифтна, простира се около ostium tubae Eustachii, непосредствено до fossa Rosenmüller на назофаринкса.
- Plica tubopharyngicae представлява лимфоепителни струпване под формата на шнур, или колона, заемащ пространството между прехода от латералната към задната стена на мезо и назофаринкса.
- Лимфоепителни струпвания във ventriculus Morgani на ларинкса.

Този тип лимфоепителни струпвания, се различават от нормалните лимфни възли по това, че те имат само еферентни лимфни съдове. Хистологичното устройство на една тонзила се типизира с това, че тя има само от една страна съединително тъканна капсула, от която се излъчват тънки септи, които разделят лимфната тъкан на множество отделения (компартименти). Те се разглеждат и като опорен скелет на тонзилата през които преминават кръвоносни и лимфни еферентни съдове и нервни окончания. От повърхността, която е покрита с многослоен невроговяващ епител, в дълбочина се спускат отделни епителни огъвания, които

формират дълбоки крипти (лакуни). Доказано е че те увеличават резорбтивната повърхност на тонзилания епител, така че покривният епител на една палатинална сливица достига до 300 cm². Съдържанието на криптите се състои от десквемирани епителии, клетъчен детрит, окръглени клетки, бактерии, колонии от гъби и хранителни части.

Кръвоснабдяване – артериалното кръвоснабдяване на палатиналната тонзила се осъществява много често от различни клончета на *a. carotis externa*, като например *a. facialis* или *a. palatina ascendens* с техните малки разклонения *rr. tonsillaris*. Възможно е също така кръвоснабдяването на тонзилата да се осъществи и от клончета на *a. pharyngea ascendens* или *a. lingualis*, но е възможно като самостоятелен клон *a. tonsillaris* да излиза от *a. carotis externa*. Вените се дренират през *v. palatina* към *v. facialis* и през т. нар. югофациален венозен ъгъл към *v. jugularis interna*. Възможно е също така и друг път за оттичане на венозната кръв през *plexus venosus pterygoideus* към генералния венозен колектор на шийните органи *v. jugularis interna*. Този венозен път може да се използва при пренасяне на инфекции от тонзилите към *sinus cavernosus*. (7)

2. 1. 3 ЛАРИНКС, ХИПОФАРИНКС

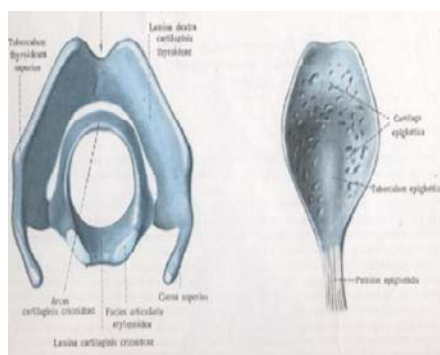
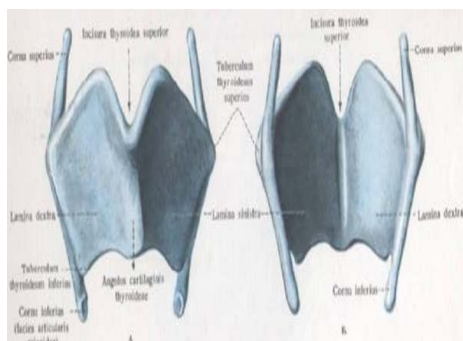
Ларинксът представлява хрущялен тръбест орган съставен от три нечифтни хрущяла и три чифтни, които са свързани помежду си със стави и лигаменти.

Хрущяли на ларинкса:

Нечифтни хрущяли:

а) Щитовиден хрущял - *cartilago thyroidea*, той се образува от две неправилни четириъгълни хрущялни плочки, които се сливат в предния си край в остър (при мъжете) и тъп (при жените) ъгъл *rommum Adami*. В горната част се намира дълбока изрязка *incisura superior*, докато долната е

по-плитка *incisura inferior* (фиг. 3. 1). От задните краища на плочките в краниална и каудална посока се излъчват две рога - *cornu hyoideum et cornu cricoideum*. Щитовидните хрущяли се свързват със ставно съчленение с пръстеновидния хрущял, чрез долните рога;



фиг. 3. 1 Щитовиден хрущял

фиг. 3. 2 Пръстеновиден хрущял и епиглотис

б) Пръстеновиден хрущял - *cartilago cricoidea*. Той образува основата на целия гръклян, има формата на пръстен, топографски анатомично съставен от една предна тясна част - *arcus* и една задна, широка плочка - *lamina cartilaginea cricoidea* (фиг. 3. 2);

в) Надгръклянник - *cartilago epiglottidis* - има форма на лист от широколистно дърво с огънат нагоре заоблен ръб и долен силно изострен край - *petiolus epiglottidis* (фиг. 3. 2) и наличие на около 20 отвора, които пробиват корпуса на епиглотиса. Епиглотисът се разполага по вътрешната повърхност на тироидния хрущял, където закрива *incisura thyroidea superior*.

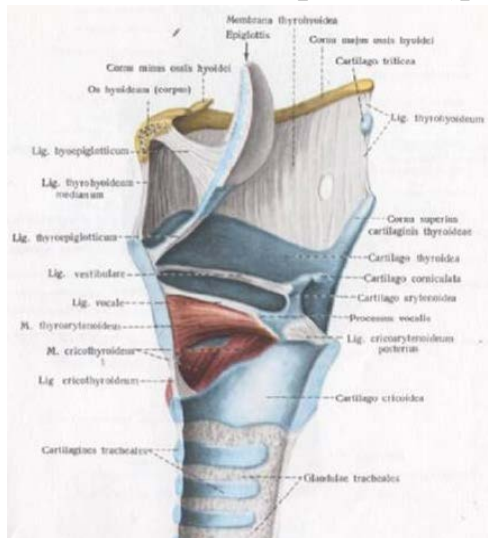
Чифтни хрущяли:

а) Пирамиден хрущял - *cartilago arythenoidea* - има вид приблизително на тристенна пирамида на чиято основа се намира артикулационна повърхност за съчленение с крикоидния хрущял. От долната повърхност излиза масивен *proc. muscularis*, докато напред се подава нежен *proc. vocalis* за залавяне на гласните връзки;

б) Рогчести хрущяли *cartilago corniculata* (Santorini) са здраво свързани с аритеноидните хрущяли, с което им придават формата на рога;

в) *Cartilago cuneiformis* - Wrisberg, свързват се със Санториновите хрущяли и оформят ариепиглотичната гънка.

Лигаменти на ларинкса: (фиг. 3. 3) Според ролята, която изпълняват, те



се делят на такива, които свързват ставите на гръкляна и на такива които фиксират ларинкса към околните структури.

Фиг. 3. 3 лигаменти на ларинкса

- Връзки на ставите на гръкляна са два - *lig. articulatio cricothyroidea* за крикотироидната става и втората *lig. cricoarytenoidea* за крикоаритеноидната става.

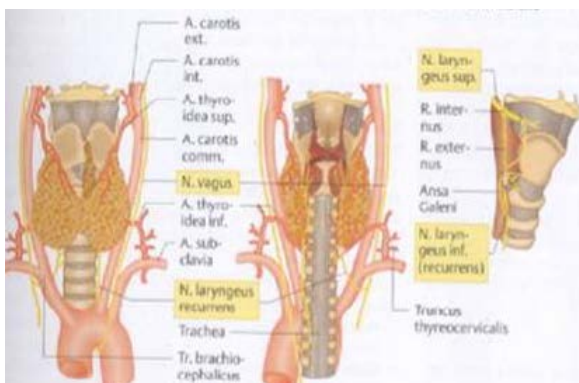
- Лигаментите за фиксиране на ларинкса към околните структури са:

1. *Lig. (membrana) thyrohyoidea* между тироидния хрущял и подезичната кост.
2. *Lig. cricothyroideum* - между крикоидния и долния ръб на щитовидния.
3. *Lig. thyroepiglotticum* - залавя долния край на епиглотиса и тироидния хрущял.
4. *Lig. hyoepiglotticum* - между епиглотиса и подезичната кост.
5. *Lig. corniculopharyngicum* - с две крачета между Санторини и крикоида.
6. *Lig. cricotracheale* - между долния ръб на крикоида и горния на трахеята.

- ✓ 2. *m. thyreoarytenoideus* - има две части, едната *pars lateralis* се разполага по вътрешната стена на пирамидния хрущял и втората *pars vocalis* изгражда истинската гласна връзка.
 - ✓ 3. *m. arytenoideus* – приближава двата аритеноидни хрущяли.
2. 3. Мускули обтягащи гласните връзки:
- ✓ 1. *m. cricothyroideus (m. anticus)* запълва пространството между щитовидния и тироидния хрущял и при контракция сгъва ларинкса респ. опъва гласните връзки.
2. 4. Мускули които навеждат епиглотиса, затварят *aditus laryngis*:
- ✓ 1. *m. aryepiglotticus* - се разполагат в *plica aryepiglottica*.
 - ✓ 2. *m. thyroepiglotticus* - при контракция на двата мускула навеждат епиглотиса и затварят входа на ларинкса по време на преглъщане.

Кръвоснабдяване на гръкляна.

Снабдяването с кръв на ларинкса се реализира от двете клончета на



aa. *larygeae superior et inferior* (фиг.3.5), изхождащи от тироидните артерии - горна и долна. Венозните съдове следват артериалните и се вливат във *v. jugularis interna*.

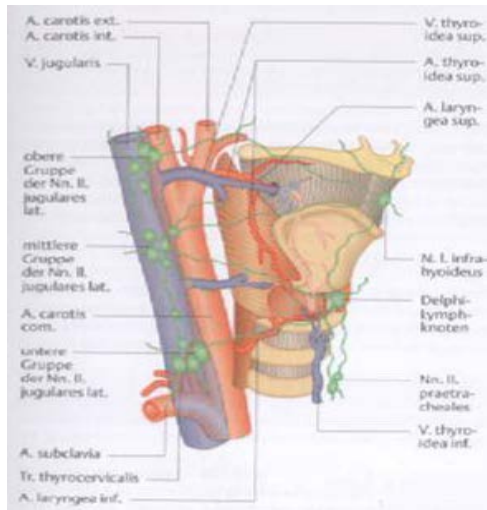
фиг. 3. 5 Кръвоснабдяване, инервация (схема)на ларинкса

Инервация на ларинкса - гръклянът се инервира от клончета на *n. vague* (*n. X.*). От долния полюс на *ganglion superior* се отделя *n. laryngeus superior*, който инервира *m. Cricothyroideus (m. anticus)* обтегач на гласните връзки, *m. constrictor pharyngis inferior* и мукозата на гръкляна. От ствола на

рекуренса, се отделя крайна вейка n. laryngeus inferior инервира всички останали мускулни групи.

Лимфоток на ларинкса (фиг. 3. 6)

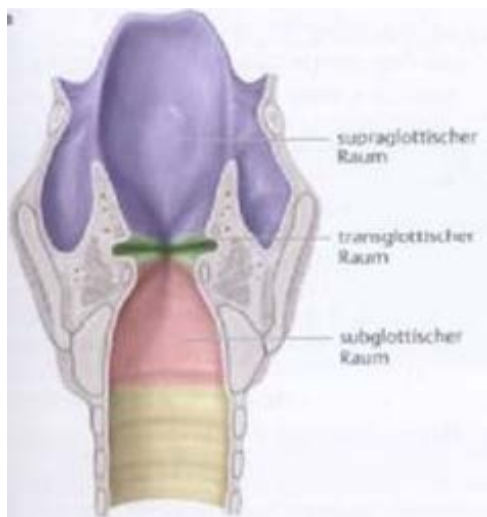
Лимфната мрежа има важно значение за малигнизацията на злокачествените тумори Лимфната мрежа се дели на два етажа - супраглотична и инфраглотична, като разделителната линия е свободния ръб на



гласните връзки. Супраглотичната мрежа се влива в дълбоките шийни лимфни възли nodi lymphatici cervicales profundi около v. jugularis interna. Инфраглотичната мрежа се вливат и дренират в лимфните възли разположени по предната повърхност на ларинкса във възела на Moure пред m. cricothyroideum.

фиг. 3. 6 Лимфоснабдяване на ларинкса

Вътрешност на ларинкса (cavum laryngis) представлява тръба тапицирана с мукоза която за клиничната ориентация може да се раздели на три етажа (фиг. 3. 7)



фиг. 3. 7 Етажи на ларинкса

- Supraglottis - се простира от вестибулума на ларинкса до нивото на лъжливите гласни връзки. Супраглотичното пространство включва:

Epilarynx, обхващаща ларинингиалната повърхност на епиглотиса, ариепиглотичната гънка и аритеноидния хрущял, вестибулума, петиолуса на епиглотиса, лъжливата гласна връзка, също и *ventriculus Morgani* до горната повърхност на гласната връзка.

- *Glottis* - обхваща пространството между свободния ръб на истинските гласни връзки и 1 см в каудална посока.

- *Subglottis* - започва от описаното ниво до мислената плоскост минаваща през долния ръб на крикоида.

Глотисът се формира от свободния ръб на истинските гласни връзки, а свободния им ръб се дели на *pars membranacea* (*lig. vocale*) и на хрущялната част - *pars cartilaginea* (от аритеноиден хрущял).

Трансглотичното пространство обхваща - глотиса и Моргановия вентрикул и лъжливата гласна връзка.

Гласната връзка се моделира от *lig. vocale* и *m. vocalis*. Тя има дължина при новородени 0,7 см, при жени 1,6 - 2 см, а при мъже 2 - 2,4 см.(7)

2. 2. ПАТОГЕНЕЗА НА ВИРУСНИТЕ ИНФЕКЦИИ

Борбата с рака е сред основните приоритети на световната научна и медицинска общественост. Значителна част от злокачествените заболявания са свързани етиологично или патогенетично с различни вируси (онковируси), поради което изучаването на канцерогенезата е от съществено значение.

Настоящия обзор е опит да бъде анализирана съвременната информация за патогенезата, канцерогенезата, методите на диагностика и анализ на HPV инфекциите, които те причиняват. Трудът е насочен и към оптимизиране на лечебните методи. При изработването на обзора сме се стремили да анализираме наличните достъпни резултати и дискусии на български и международни научни екипи, което да ни позволи да лекуваме успешно различни доброкачествени, предракови и ракови лезии, причинени от HPV инфекции при лица над 18 години.

Патогенезата на всяка вирусна болест е в пряка зависимост от 3 фактора: вирулентността на вируса, възможностите, с които клетките и организма се противопоставят на инфекцията и условията, при които се осъществява това взаимодействие. (1, 2)

Вирусите проникват в организма по различни пътища. Те се определят от локализацията на чувствителните клетки в организма и механизма на предаване на вирусите от един хазяин на друг.

Много вируси се реплицират в мястото на първичното проникване в организма. Клетките в мястото на първичната репликация трябва да притежават две характеристики: да имат рецептори за съответния вирус и да са пермисивни, т. е. способни да поддържат размножаването на вируса. Ясно е, че малко от клетките в организма притежават рецептори и са пермисивни за всеки вирус. Първичната репликация на много вируси при

заразяване се извършва в лимфоидните фоликули на дихателните пътища и храносмилателния тракт, следва вiremия и вторична репликация в други тъкани и органи. (Hansen 2002)

Различни пътища на разпространение на вирусите в организма обезпечават развитие на инфекцията в клетките и тъканите на тези органи, към които вирусите имат тропизъм. Това обуславя типични поражения, местни по характер или обхващащи и други органи и тъкани.

Лимфната система е един от основните пътища, по които вирусите се разпространяват от местата на първоначалната локализация (лигавица на дихателните пътища и храносмилателния тракт).

Хематогенният път е основен за разпространение на вирусите в организма. Вiremията е един от важните симптоми при повечето вирусни инфекции. В кръвта вирусите могат да постъпят от лимфната система или по капилярите до първично инфектираните тъкани. Вiremията се поддържа чрез постоянно постъпване на вируси в кръвта или при нарушаване на механизмите за елиминирането им от кръвта. Някои вируси притежават способността да се репродуцират в ендотелните клетки на кръвоносните съдове, откъдето попадат в кръвта. Вiremията е важно звено в патогенезата на персистиращите инфекции, тъй като обезпечава попадането на вирусите в различни органи.

Вирусите са облигатни вътреклетъчни паразити, но извънклетъчният вирион е биологично инертен. Тази инертност се съхранява дотогава, докато не се реализира взаимодействие с клетката. При взаимодействието с клетъчния геном вирусният геном започва да функционира вътреклетъчно като самостоятелна генетична единица. (Gissman et al., 1977, Hansen 2002)

Когато вирусният геном се реплицира независимо от клетъчния геном, инфекцията е известна като автономна. Тази форма на вирусна инфекция е характерна за повечето вируси. Автономната инфекция е продуктивна и абортивна. Продуктивната автономна инфекция завършва с

образуването на патогенни вируси. Абортивна автономна инфекция е тази инфекция, която не завършва с развитие на пълни вирусни частици или те са в ниски титри.

Ако вирусният геном се включва в състава на клетъчния геном, процесът е известен като интеграционен. Интеграционната инфекция е резултат от физическо обединяване на вирусния и клетъчния геном. Вирусният геном се реплицира и функционира като съставна част на клетъчния геном. Интеграцията може да бъде пълна или да се интегрира само част от генома. Вирусните последователности в състава на клетъчния геном са известни като провирус, или провирусна ДНК.

При интеграционните инфекции няма продукция на вирусни частици. Клетката може да съхрани своите нормални функции и при нейното делене вирусните последователности могат да преминават в генома на дъщерните клетки. Този процес се наблюдава при инфекция, предизвикана от онкогенни вируси. (34 Bonnez, 2002). Интеграцията може да доведе и до неопластична трансформация на клетките. Така трансформираната клетка придобива способността за неограничено, безразборно делене в резултат на натрупване на регулаторните механизми, контролиращи деленето на клетката.

Продуктивната и абортивната инфекция могат да протекат като остра или хронична инфекция. Остра е инфекцията, при която след образуване на вирусно потомство клетката загива или оздравява, но не съдържа повече вируси. Острата инфекция на клетъчно ниво може да бъде цитолитична и нецитолитична. Инфекция, която завършва с лизис на клетката, се нарича цитолитична и инфекциозният процес се прекъсва със смъртта на заразената клетка. Инфекцията, която не води до лизис на клетката и могат да се подуцират от време на време вирусни частици, се нарича нецитолитична. Вирусите напускат клетката чрез пъпкуване без лизис. Продуктивната нецитолитична инфекция, най-вероятно, винаги е

хронична. Абортивната нецитолитична инфекция може да бъде остра и хронична. (1, 2)

Хронична инфекция се наблюдава, когато клетката продължава да продуцира вирусни частици или вирусни компоненти до своята естествена смърт. Тази способност се предава и на дъщерните клетки. Често хронична форма придобива абортивната инфекция, когато вирусният генетичен материал не участва във вирусното потомство, а се натрупва и се предава на дъщерните клетки. Един от факторите, предизвикващи хронична инфекция, са дефектните интерфериращи частици. Попаднали в клетката заедно с инфекциозните вирусни частици, те се конкурират с тях за факторите на репродукция и възпрепятстват образуването на инфекциозно потомство. В резултат на това се предотвратява смъртта на клетката.

Смесената инфекция е резултат на възможността клетката да се зарази в естествени условия с два или няколко различни вируса. Два и повече инфекциозни процеса, протичащи едновременно в една клетка, могат да се развият различно - единият от вирусите подтиска репродукцията на втория или се подтиска репродукцията и на двата.

Съществуват вирулентни фактори, които повишават възможностите на вирусите за инвазия, адхезия и репликация в прицелните тъкани, препятстване механизмите на естествената резистентност и имунния отговор. Тези механизми са съществени за патогенността и оцеляването на вируса в макроорганизма. Загубата на някои от тези вирулентни фактори води до атенюиране на вируса.

Заразените клетки по време на вирусната инфекция могат да реагират по три различни начина: без видими промени, с цитопатичен ефект, с трансформация. Патологичните промени в заразените с вируса клетки са обусловени от специфични и неспецифични процеси. (Burd 2003) Неспецифичните патологични процеси могат да са свързани с промяна в проницаемостта на цитоплазмената мембрана, маргинация на

хроматина, хромозомни аберации, пикноза на ядрата, вакуолизация на цитоплазмата. Специфичните промени са вирусни включвания, образуване на синцитиум, както промени в клетъчните мембрани от включените специфични вирусни белтъци и тяхното въздействие върху клетката.

Едно заболяване може да се причини от различни вируси, които имат сходен тъканен тропизъм. От друга страна, един вирус може да причини различни заболявания в зависимост от вида на ангажираните в инфекцията клетки, но може и да не предизвика заболяване.

Основни фактори за вирусната инфекция са: генерализация на вируса; продължителност на инфекцията; проява на клинични симптоми; отделяне на вируса в околната среда.

Инфекцията е огнищна когато действието на вируса се проявява на входната врата. Тя има по-кратък инкубационен период и рядко се развива вiremия. Защитните фактори са свързани повече със секреторните антитела от клас IgA и локалния клетъчен имунитет, отколкото с хуморалните антитела, а ефективни ваксини са тези, които стимулират образуването на секреторни антитела. Имунитетът е краткотраен. (Breitburd et al., 1999 da Silva et al., 2001)

Генерализираната инфекция се характеризира с това, че след репликация на вируса в първичните огнища настъпва генерализация и вирусът достига до чувствителните тъкани, където формира вторични огнища на размножаване. Тази инфекция има по-продължителен инкубационен период, появата на вiremия е обичайна и голямо значение за защитата имат хуморалните антитела и общият клетъчен имунитет. Имунитетът е продължителен.

Острата инфекция продължава относително кратко време и протича с отделянето на вируса в околната среда. Инфекцията завършва с елиминиране на вируса, благодарение на имунните механизми на макроорганизма. (Scott et al., 2001) Тя съответства на продуктивната

инфекция на нивото на клетката. Тази инфекция може да протече както в клинична, така и в инапаратна форма. Острата инфекция може да завърши с оздравяване или със смърт. При продължително взаимодействие на вируса с организма се появява персистираща форма на инфекция.

Един вирус може да предизвика както остра, така и персистираща инфекция в зависимост от състоянието на организма и на първо място от неговата имунна система. Персистиращата инфекция може да се прояви като латентна, хронична или бавна в зависимост от екскрецията на вируса в околната среда и проявата на клиничните симптоми на заболяването.(10)

Краят на вирусната инфекция настъпва, когато патогенните вируси и вирус-асоциирани клетки се премахнат от организма. Неспецифичният имунен отговор обикновено е достатъчен за ограничаване на инфекцията. Антителата са ефективни по отношение на екстрацелуларните и цитолитичните вируси, при вiremия. (Rose et al., 1993) Клетъчно медираният имунитет е необходим на таргетните клетки при наличие на персистираща инфекция. (2)

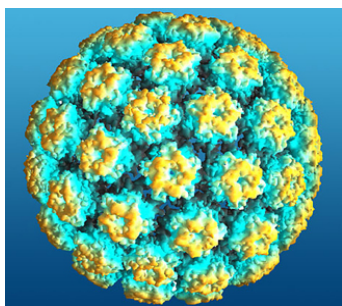
Вирусите, увреждащи лигавицата обикновено се елиминират с ексудатите или секретите. (Gissmann et al., 1977; Hansen, 2002) Вследствие на некроза повърхностните клетки от лигавиците на дихателните пътища при ринити се освобождават бързо. Относително кратка екскреция на вируса може да бъде в резултат на бързо разрушаване на чувствителните клетки или синтез на антитела.

При острите генерализирани инфекции вирусът обикновено се отделя в острата фаза на заболяването, но понякога и през оздравителния период. При някои инфекции екскрецията от местните поражения може да продължи няколко месеца или години. Антителата в кръвта предотвратяват разпространението на вируса чрез кръвта още през острия стадий на заболяването. (Christensen et al., 1992)

Организмът е защитен от вирусни инфекции с естествени бариери (епител, стомашен и жлъчен сок), неспецифичен имунитет (интерферон, макрофаги, НК клетки) и антиген – специфичен имуен отговор (антитела, Т-клетки). След като вирусът преодолее естествените бариери, той активира неспецифичния имуен отговор. Антиген - специфичният имуен отговор се активира последен и е системен. Крайната цел на имунния отговор е елиминирането на вируса и клетките в които се реплицира. Точната природа на имунния отговор се различава за всеки отделен вирус. (2)

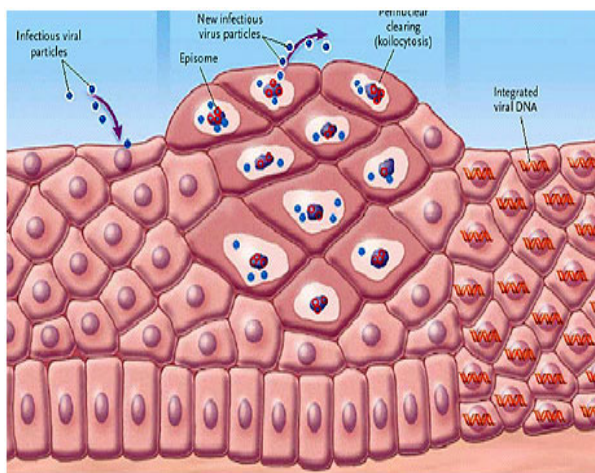
2. 3. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЧОВЕШКИ ПАПИЛОМНИ ВИРУСИ

Първият папиломен вирус е описан през 1933г. от Richard Shope (Shope, 1933) – откривател на заешкия папиломен вирус – етиологичен агент на папиломатоза при зайците. (186) Това е първият идентифициран ДНК-ов туморен вирус. Години след откриването им папиломните вируси остават встрани от интензивните специализирани проучвания главно поради отсъствието на клетъчни системи за *in vitro* култивирането им. Успешното изолиране и клониране на папиломавирусния геном през 70-те години на XX в. разкри възможности за неговото картиране, секвениране и по - задълбочено изучаване на неговата структура и функции. (фиг. 1)



фиг. 1 Триизмерен модел на HPV

Научният интерес към папиломните вируси се засилва през 80-те години на XX в., когато се разработват различни методи за *in vitro* изучаване на клетъчната трансформация. (58) Отначало като модел за изучаването на молекулярните свойства и патогенетичния потенциал на папиломните вируси е използван говеждият папиломен вирус тип 1. При проучването на вирусната туморна генеза важна роля играят наблюденията при различни гръбначни животни. Постепенно научните интереси се фокусират върху онкогенния потенциал на човешките папиломни вируси и това интензифицира проучванията върху възможното участие на HPV при индукцията на малигнена клетъчна пролиферация. (Фиг. 2)



Основно свойство на HPV е да причинява клетъчна пролиферация, макар механизма на това въздействие остава неясен. (Bonpez, 2002; Burd, 2003; zur Hansen, 2002)

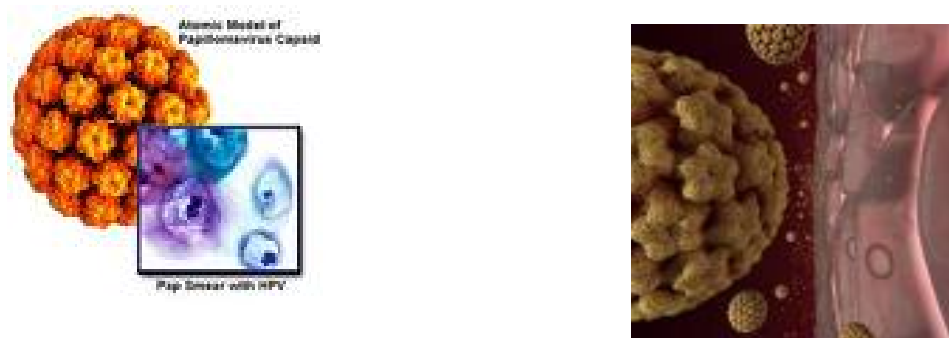
фиг. 2 Клетъчна пролиферация на HPV

През 80-те години на XX в. с бързото навлизане на молекулно - биологичните методи за откриване и анализ на специфични (вирусни) нуклеинови киселини бе доказано, че HPV присъства в свободна и/или интегрирана форма в клетки от доброкачествени и злокачествени лезии на различни органи, като устна кухина назофаринкс, назалнисинуси. (Gissmann et al., 1977; zur Hansen, 2002) Постепенно са натрупани научни и практически данни, които разширяват познанията относно молекулярните механизми на канцерогенезата и позволяват търсене и анализ на връзките между определени генетични характеристики и клиничните прояви на инфекцията. Едновременно с това започва разработването на диагностични тестове, базирани на молекулярните техники за типизация на различни вирусни геноми. (Hubbard, 2003) Това позволява по-точното определяне на параметрите на инфекцията (качествени и количествени) и допринася както за определяне на подходящ терапевтичен подход, така и за прогнозиране на хода и изхода от заболяването. (Burd, 2003) Съществен резултат от задълбочените проучвания на патогенезата на HPV на молекулярно ниво е разработването на анти - HPV ваксини с възможен профилактичен и/или терапевтичен ефект. (Breitburd et al., 1999; da Silva et al., 2001), които вече се появиха на пазара. (Shaw, 2005)

През 2000 г. Международният комитет по таксономия на вирусите (International Committee on Taxonomy of Virus, ICTV, 2000) отдели тези

вируси в самостоятелно семейство: Papilliomaviridae. Според морфологичната характеристика, вирусните частици са с големина около 55 nm, имат двойноверижен ДНК геном и капсид. (фиг. 1) Капсидът е необвит, с икосаедрълна симетрия, изграден е от 72 пентамера. Вирусният геном е с големина около 8000 kb и съдържа вирусните гени, които се означават като ранни и късни според момента на активирането им по време на вирусната репликация. (Bonnes W., 2002)

Човешките попиломни вируси са устойчиви на различни химични и физични въздействия. Вирусните капсиди издържат на обработка с етер, киселина и загряване за 1 час на 50° С. За тоталната им инактивация е необходима обработка на 100° С за 1 час. Нещо повече, топлината, генерирана по време на лазерна хирургия или електрокоагулация, произвежда аерозолен облак, съдържащ вирусна ДНК, чрез която е възможно заразяване на персонала, извършващ манипулациите. Стандартното автоклавиране трябва задължително да се използва за стерилизация на хирургичните инструменти, а аерозолите, получавани по време на манипулациите, да се евакуират по съответния начин. (2)



фиг. 3 Прикрепване и разсъбличане на вирусните частици

Гостоприемникът на човешките папиломни вируси е строго специфичен – епителната клетка (кератиноцит). (Egawa et al., 2003) Проникването в клетката се осъществява с помощта на рецептори, които все още са с недостатъчно изяснена природа. Вирусът бързо прониква в ядрото на заразената клетка и се интегрира в молекулата на клетъчната ДНК. (фиг. 3) Койлоцитът е уголемен кератиноцит, който се намира в

горните слоеве на str. Spinosum. Наличието на койлоцити при хистологично изследване на папиломите е индиректен показател за наличие на HPV инфекция. Механизмите на вирусната репликация и на клетъчната трансформация под влияние на вируса продължават да се изучават. (Voxman et al., 2001)

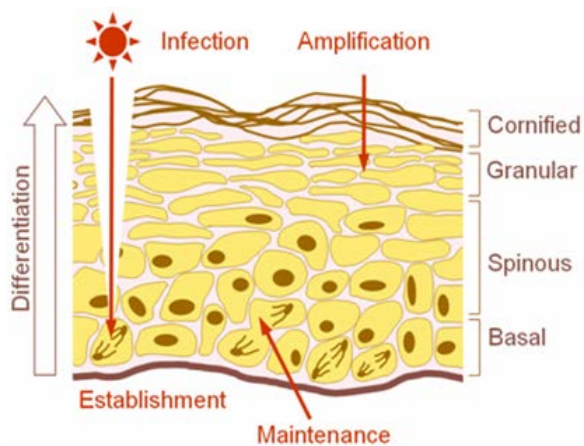
За да се развие инфекцията, необходимо е вирусът да проникне в базалната епителна клетка. Това обикновено изисква нарушаване на целостта на многослойния епител. (фиг. 4) Навлизането на вирусните



частици е бавен процес, който продължава няколко часа и се извършва чрез ендоцитоза на везикули, покрити с белтъка клатрин. След разсъбличането на вируса геномната му ДНК се транспортира в ядрото. (Schmit et al., 1996)

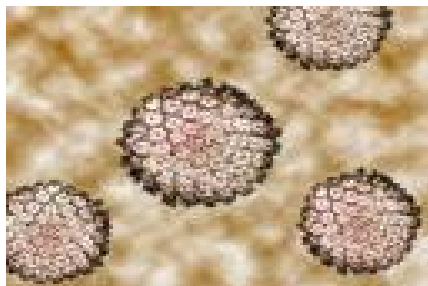
фиг 4. Репликация на генома на HPV

Известни са три етапа в процеса на репликацията на вирусната ДНК. Първият протича в базалните кератиноцити, в които вирусният геном се размножава до 50 - 100 копия/клетка. (Sherman et al., 1997; Wilsen et al., 2002; You et al., 2004) Следва етап на “геномно поддържане”, който протича в активно делящите се базални клетки на долните слоеве на епидермиса. Вирусните геноми се реплицират средно веднъж на един клетъчен цикъл по време на S - фазата, в синхрон с клетъчните хромозоми. Този начин на репликация осигурява поддържането на инфекцията в базалните клетки на епидермиса в латентно състояние. Третият етап, наречен геномна амплификация, се извършва в по-диференцираните епителни клетки. (фиг. 5) В тях вече не се синтезира клетъчна ДНК, но има усилена продукция на вирусна ДНК. (Crum et al., 1988; Zhang et al., 1999; Stacey et al., 2000)



Фиг. 5 Етапи на вирусна ДНК репликация

Формирането на зрели инфекциозни вирусни частици се извършва в средните и горните слоеве на епитела. (Doorbar et al., 1997; Ozbun and Mayers, 1998; Florin et al., 2002)



частица се използват 360 копия на протеини, (фиг.6) организирани в 72 капсомера с икосаедрална симетрия. (Day et al., 1998; Modis et al., 2002)

Фиг. 6 Зрели инфекциозни вирусни частици

Човешкият папиломен вирус не предизвиква разрушаване на клетката и не напуска клетката, преди тя да достигне епителната повърхност. Новото поколение вирусни частици се освобождава при излющването на мъртвите кератиноцити. (Bryan et Brown, 2001)

След изследване на 88 проби от ларингеални лезии се потвърждава потенциалната роля на инфекцията с HPV при патологията на доброкачествените и на злокачествените ларингеални лезии. (118)

Човешките папиломни вируси са причина за възникване и развитие на различни заболявания – както доброкачествени, така и злокачествени. В голяма част от случаите заболяването не предизвиква видими изменения или клинични прояви. Основно място за клинична изява на инфекциите,

причинени от човешкия папиломен вирус, са кожата, полулигавиците и лигавиците. (Howley et Lowly, 2001)

Видът, продължителността и механизмите на анти - HPV имунния отговор все още не са напълно изучени. Основни причини за това са особеностите в патогенезата на инфекцията: HPV са строго интра-епителиални патогени, те не предизвикват вiremия и не водят до системни прояви. Тези вируси не са цитолитични и вирусната инфекция не предизвиква възпалителен отговор от страна на организма. Способността на HPV лезиите да персистират с години означава, че HPV са инфекциозни агенти с ниска имуногенност. (Ashrari et al., 2002; Marchetti et al., 2002; Matthews et al., 2003) Има обаче и данни, които свидетелстват, че имунната система активно участва в процесите на ограничаване и дори елиминиране на HPV инфекциите. Имунологични аспекти на инфекциите, причинени от човешки папиломни вируси (HPV) са обект на изучаване(4)

При клетъчния имуен отговор всички HPV протеини са потенциално имуногенни. За да може имунната система да разпознае вирусните протеини, те трябва да се освободят от инфектираните клетки и да бъдат представени от антиген - представящите клетки и молекули от клас II на Големия комплекс на тъканната съвместимост за активация на CTL(cytotoxic cells, CTL). Друг механизъм на антигенното представяне е "cross-priming", при който неинфектираната професионална АПК (антиген-представящите клетка) представя антигените получени от друга клетка - гостоприемник. В този случай вирус - специфичният CTL отговор се индуцира след поемането на антигена и получаване на цитокинови сигнали от вирусните протеини. (Dillner, 1999; Mayewski et al., 1998; Skott et al.,)

При хуморалния имуен отговор, се счита, че в първичния имуен отговор, антиген-представящите клетки (АПК) са като дендритни клетки, първи обработват и представят антигена на почиващите Th клетки. Това

води до активиране на Th клетките, които могат да взаимодействат с наивните В клетки, които представят същия антиген, за да се развие ефективен имуен отговор. Антителата срещу късните капсидни протеини се появяват при около 50% от новоинфектираните индивиди и се смятат за маркер на персистиращата инфекция. Антитела специфични за L1 на HPV - 6, 11, 16, 18 се установяват средно от 4 месеца до 5 години след първичната инфекция. Развитието на хуморален имунитет спрямо HPV с напредването на болестта означава, че антителата се появяват в резултат на продължително антигенно дразнене и повишен вирусен товар, а не като механизъм за елиминиране на болестта. Това подкрепя схващането, че клетъчно - медираният, а не хуморалният имунитет има критична роля при разрушаване на инфектираните с вируса клетки и ограничаване на инфекцията. (Breitburg et al., 1996 Barnard et al., 1999) След като инфекцията вече е настъпила, антителата не са в състояние да елиминират вируса, особено ако вирусът е в латентна фаза, при която вирусната ДНК е интегрирана в клетъчната. Антителата срещу HPV капсидни протеини, обаче, могат да неутрализират вирусните частици и по този начин да предпазят организма от реинфекция. Именно този подход е заложен при разработване на профилактичните анти - HPV ваксини.

При локалния имунитет, малко се знае за аферентната фаза на мукозния имунитет по отношение на HPV, въпреки това се подозират нарушения именно в тази фаза. Повечето имуноглобулини се произвеждат от IgA - плазматични клетки, които произвеждат и секреторните компоненти. Серумните IgG и секреторните IgA антитела биха могли да бъдат ефективни при блокиране на вирусното прикрепване към лигавичните епителни клетки. Секреторните IgA антитела се смятат за важна имунологична бариера на лигавично ниво, въпреки че тяхната роля при ограничаване на HPV инфекциите все още не е напълно изяснена. Серумните IgG осигуряват защита на мукозата, чрез екстравазация след

травма на епитела. Възможно е стимулиране на тяхното образуване от HPV субединични ваксини. Въпреки това все още не е ясно доколко IgG и IgA антитела са достатъчни за да предпазят от HPV инфекция и дали тази защита е продължителна. (Christensen et al., 1991)

Има механизми, чрез които HPV могат да нарушат имунния контрол и да избягат от имунния отговор срещу тях. Молекулите от клас I изчезват от клетъчната повърхност при много тумори. Загубата им може да служи за маркер на прогресията на болеста. Тъй като молекулите от клас I са необходими за представяне на вирусните антигени на Т-лимфоцитите, тяхната загуба може да има критично значение за имунното разпознаване. Пептидните антигени не могат да се представят върху повърхността на туморните клетки, поради което лезиите не са мишена на специфичните CTL. (1,4)

Предполага се, че появата на антитела не води до обратно развитие на съществуващите лезии, но вероятно предпазва от реинфекция. (Breitburg et al., 1995)

2.4. ЕТИОЛОГИЯ НА HPV АСОЦИИРАНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ЛОР ОРГАНИТЕ

Вирусните инфекции на горните дихателни пътища продължават да бъдат сериозен проблем, въпреки повишените възможности по отношение на етиологична диагностика и съвременна терапия. Сред най-често срещаните HPV вирус - асоциирани заболявания са рецидивиращата респираторна папиломатоза и преканцерозите на ларинкса, както и различни доброкачествени, предракови и ракови изменения в устната кухина, причинени от HPV инфекции. На трето място са HPV инфекции в нос и околоносни кухини.

Рецидивиращата респираторна папиломатоза (РРП) е заболяване с рецидивиращо протичане, което се характеризира с наличието на екзофитни лезии по хода на аеродигестивния тракт. Има две форми на РРП в зависимост от възрастта и появата на лезиите: ювенилна РРП (juvenile - onset recurrent respiratory papillomatosis) и РРП при възрастни (adult - onset recurrent respiratory papillomatosis). Ювенилната форма се наблюдава при деца под 18 годишна възраст, докато формата при възрастните - след 18 годишна възраст. Поради различни степени на тежест на клиничния ход на заболяването са описани “агресивни” и “неагресивни” форми.

РРП се причинява от човешките папиломни вируси, най-често от типове 6 и 11. HPV-11 обикновено се свързва с по-агресивно протичане. При HPV-11, положителните, обструкцията на дихателните пътища настъпва по-рано. Макар и по-рядко HPV-16 също може да причини РРП. При РРП при възрастните, начинът на трансмисия все още не е установен със сигурност. Предполага се, че появата на РРП е свързана с практикуването на орален секс със заразен партньор. (4)

Молекулярните и епидемиологични данни вече подкрепят етиологичната роля на онкогенния HPV при рак на устната кухина при мъже и жени. (18) Последните изследвания показват увеличаване на честотата на HPV-асоциирани ракови заболявания на устната кухина в САЩ. Освен това, заболяемостта от тези видове рак е по-висока при мъжете, отколкото при жените. Оралната HPV инфекция, получена при орален секс, се явява основен рисков фактор за HPV-асоциирани ракови заболявания на устната кухина. Въпреки материалите в популярната преса, че оралното сексуално поведение се засилва в популацията на подрастващите, последиците от това поведение в дългосрочен период не е известно. Данните, обаче, показват че орално - генителния контакт е често практикуван сред подрастващите, като те не смятат това за рисково поведение. Голяма част от раковите заболявания на устната кухина (приблизително 90%), причинени от HPV, са идентифицирани като HPV-16- положителни. (77)

Друга честа локализация на HPV асоциираните заболявания е нос и околоносни кухини, където се наблюдава инвертния папилом. Инвертният папилом представлява доброкачествен тумор, развиващ се в носните и околоносни кухини, предимно едностранно, като показва определена тенденция към деструкция на костните стени. (22, 40)

Заболяването е познато от около 150 години. За първи път е описано през 1854 г. под името Schneider папилом, в чест на Виктор Шнайдер, описал проникване на ектодерм в назалната лигавица в обонятелната зона. Понятието „инвертен папилом” е въведено през 1938 г. от Ringert, базиращо се на хистологично доказана инверсия на епитела във съединителна тъкан. През 1971 г. Nuams дефинира три хистологични типа папилом в носа и околоносните кухини - цилиндричен, фундиформен и инвертен. Накрая през 1987 г. Resler доказва връзката на заболяването с HPV. (40)

HPV се смята за етиологичен фактор за ракови заболявания на дихателните пътища и гастроинтестиналния тракт. Тези малко, необвити вируси с двойно - верижна ДНК инфектират първично епитела и индуцират, както доброкачествени, така и злокачествени лезии на лигавицата и кожата. Някои HPV се смятат за високо рискови поради тяхното значително участие в карциногенезата, особено в малигнената прогресия. Установяването на папиломавирусите като главен етиологичен агент за рак при хората, повиши тяхната важност от медицинска гледна точка и стимулира проучванията за разработване на стратегии за скрининг, диагностизиране, превенция и лечение на HPV – асоциираните заболявания.

2.5. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА HPV АСОЦИИРАНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ЛОР ОРГАНИТЕ

HPV асоциираните заболявания могат да се наблюдават във всяка възраст. Заболяванията се срещат най - често при пациенти от 20 до 40 години. Около 3600 нови случая на РРП при възрастните се диагностицират всяка година в САЩ със заболяемост 1, 8/100 000. (17, 56) Докато в детската възраст момчетата и момичетата боледуват еднакво, при възрастните мъжете са по-засегнати от жените (съотношение 3/2). Заболяването протича по-тежко при децата, отколкото при възрастните. (17, 56, 176) За географското разпространение се знае относително малко. Предполага се, че се срещат навсякъде по света, но неравномерно. (34)

Досегашните проучвания, провеждани в България сочат, че HPV асоциираните заболявания засягат най-често ларинкса (в около 95% от случаите). Екстраларингеалното разпространение на РРП настъпва при около 16% от възрастните, спрямо 31% при децата. (57) При 20% се налага извършването на 30- 40 интервенции, което е 5/100000 (57) При 10% настъпва малигнена трансформация (Derkay, 1995), хипофарингеалните форми почти винаги малигнизират. Развива се верукозен карцином и плоскоклетъчен карцином (SCC). Други локализации са устната кухина, много рядко трахеята и бронхите. Устната кухина и мезофаринкса за засегнати сравнително често и тяхната честота нараства.

Авторски колектив доказва епидемичния характер на протичане на инфекцията. Ниско е разпространението на HPV инфекцията в небните тонзили в обща популация от възрастни индивиди в една община в Колорадо, за която се знае, че има повишена честота на случаи на HPV-позитивни орофарингеални мъже на средна възраст. (70) В околността на Стокхолм е установено, че заболеваемостта от HPV-позитивни тумори почти се е удвоявала за всяко десетилетие между 1970 и 2007 година,

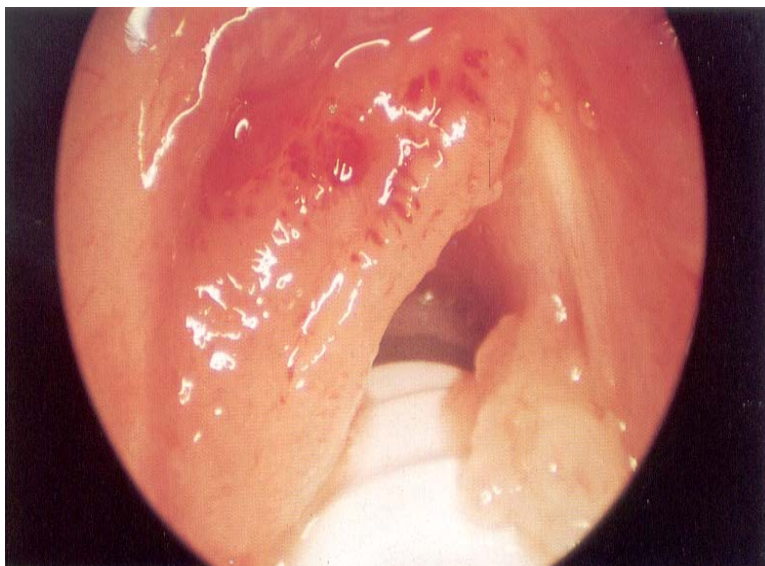
паралелно с намаляване на HPV-негативните тумори. Тази тенденция предполага епидемия от вирусно индуцирани карциноми като скоро на практика всички тонзиларни плоскоклетъчни карциноми ще бъдат HPV-позитивни. (142) Почти половината от всички случаи на тонзиларен рак в Гърция съдържат HPV в туморите, като HPV-16 е доминиращият тип, а тенденцията към увеличаване на дяла на HPV туморите се наблюдава при сравняване на процента на HPV-позитивни тумори от периода 1002 - 1998 с тези от периода 2000 - 2007. (169)

Друга локализация на HPV асоциираните заболявания са нос и околоносни кухини, където се наблюдава инвертния папилом. Относително непознат вид тумор, заемащ според литературни данни между 0, 5% до 4% от всички тумори на носа и околоносните кухини. (6)

2.6. КЛИНИЧНО НАБЛЮДЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА НА HPV В ЛОР ОРГАНИТЕ

Клиничната картина е различна в зависимост от локализацията на процеса и тежестта на заболяването.

Клиничната картина при рецидивиращата респираторна папиломатоза (РРП) (фиг. 1) включва от леко дразнене в гърлото, съпроводено с пресипнал глас до промяна в гласа, който става дрезгав, дразнеща кашлица до стридор и респираторен дистрес. (26, 98) В началото стридърът е инспираторен, след което става бифазен, рецидивираща пневмония, диспнея, дисфагия и остри животозастрашаващи епизоди водещи до асфиксия. (58, 136, 187)



Фиг. 1 Папиломатоза на ларинкса

Заболяването има непредсказуем ход на развитие: спонтанна регресия, липса на регресия, рецидивирание след ремисия от няколко години или малигна трансформация. Според по-нови данни по време на пубертет не се наблюдава обратно развитие на болестта. (196, 219) В повечето случаи заболяването се проявява с рецидивиращи екзофитни лезии, които изискват често отстраняване. (23, 35) Хроничната инвазивна папиломатоза може да доведе до малигна трансформация (2 - 3% от случаите), която има лоша прогноза и се свързва с наличието на някои рискови фактори като тютюнопушене, провеждане на лъчетерапия,

инфекция с HPV-16. Има съобщения и за случаите на малигнена трансформация при липсата на тези рискови фактори. Малигнената дегенерация е честа и при хипофарингеална локализация.

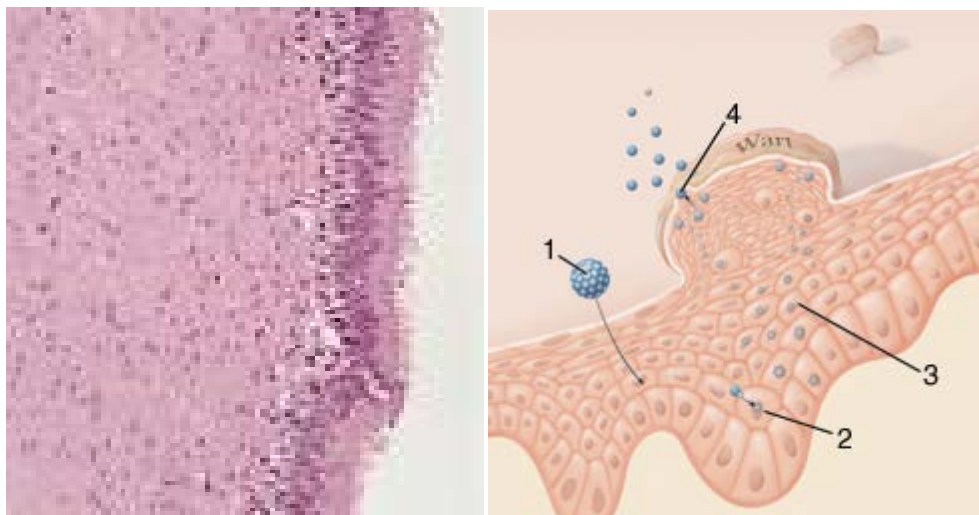
Смъртният изход обикновено настъпва поради вторични усложнения от честите хирургични процедури или дихателната недостатъчност при дистално разпространение на болестта. (58) Дисталната локализация на РРП е с по-лоша прогноза, което отчасти се дължи на относителната недостъпност на такива лезии за хирургично отстраняване. (17)

Разпространението към долните дихателни пътища и хранопровода може да предизвика образуване на кавитарни белодробни лезии и да доведе до сепсис и ателектази или перфорация на хранопровода.

Derkay и Coltera създават система за определяне на стадии на болестта в зависимост от локализацията на измененията, тежестта на заболяването, наблюденията върху гласа на пациента и/или степента на респираторния дистрес. Агресивността на протичането на РРП се определя по следните показатели: разпространение на папиломите в отделните етажи на ларинкса, обхващане на други органи и системи, общ брой хирургични интервенции за отстраняване на папиломите, интервал между отделните операции и необходимост от трахеотомия. (57, 63, 17)

При физикално изследване, първа задача е да се определи дали има респираторен дистрес. Индикациите включават разширяване на ноздрите, участие на допълнителната шийка и гръдна мускулатура, цианоза и хиперекстензия на шията. (73, 196) Ако бъде установен респираторен дистрес, болният трябва да бъде хоспитализиран по спешност. Физикалната находка често е неспецифична, чрез аускултация може да се определи мястото на обструкцията. Трябва да се има предвид, че стридорът асоцииран с РРП не се изменя при промяна на положението на тялото. Диагнозата се поставя чрез ларинго - и бронхоскопия. Рентгеновото изследване на ларинкса е с доста ограничени възможности.

Ларинксът е засегнат в около 95% от случаите, директната ларингоскопия отразява характерните образувания. Макроскопски ларингеалните папиломи представляват екзофитни туморни образувания със зърниста или лобулирана повърхност, наподобяваща цветно зеле. Тя се разполага върху лигавицата на ларинкса на широка основа или на краче. На цвят са бледорозови, но цветът им може да варира от сивкав (при кератоза) до тъмно червен (при обилно кръвоснабдяване). Развиват се по-често на местата, където се срещат цилиндричен или плосък епител. Това са ларингеалната повърхност на епиглотиса, горния и долния ръб на ларингеалния вентрикул, долната повърхност на истинските гласни гънки. (98) При изолирано засягане на трахеята обаче може да се наложи използването на бронхоскопия. Тези процедури обикновено установяват наличието на лезии от типа на цветно зеле. (34)



Фиг. 2 Патохистологичен препарат на папилом на ларинкса

Микроскопски папиломите се състоят от съединително тъканна строма с кръвоносни съдове, покрита от многослоен плосък епител. (фиг.2) Съотношението между стромата и покривния епител е различно, поради което някои автори различават твърди и меки папиломи. При твърдите папиломи преобладава епителът, а стромата е оскъдна. Този вид папилом се развива по-често при възрастни болни с дегенеративни промени. При меките папиломи преобладава рехавата и богата

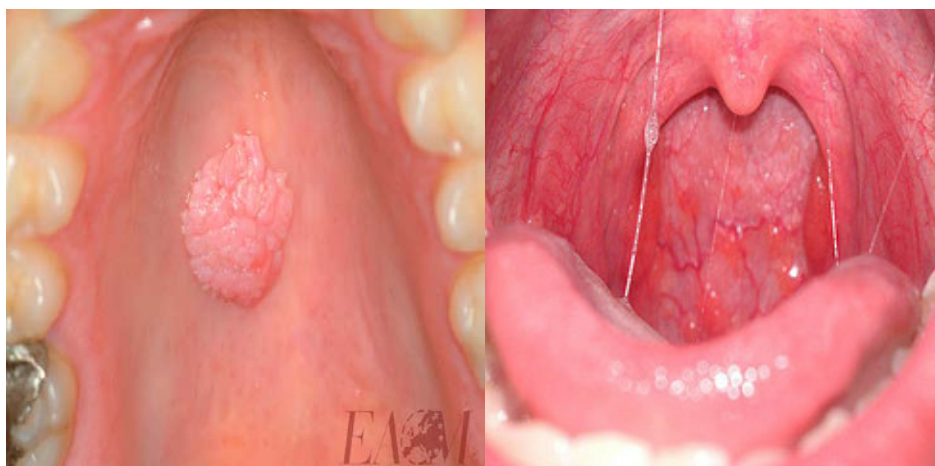
кръвоснабдена строма, а епителът е тънък. Изграден е от кубични или цилиндрични клетки. Меките форми са характерни за Ювенилната РРП. При нея рядко се наблюдават дисплазия или хиперкератоза . (11)

Вземане на биопсия от лезиите е от значение за хистологичното потвърждаване на респираторната папиломатоза. Материалът, който се взема за хистологично изследване, трябва да бъде колкото може повече и по възможност да се екстирпира целия тумор. Наблюдавали сме немалък брой случаи, при които независимо от малигнения ход на многократното биопсиране е давало картината на бенигмен папилом. Изследването е важно и с оглед доказване на малигнената трансформация. (21)

Устната кухина и фаринксът са тръбести кухи органи, които позволяват директно оглеждане. (фиг. 3, 4 и 5)



фиг. 3 Различни доброкачествени и предракови лезии в устната кухина



Фиг. 4 и 5 Папилом на твърдото небце и на задната фарингеална стена

Доброкачествени, предракови и ракови изменения в устната кухина, причинени от човешките папиломни вируси са много разнообразни и са предмет на подробно изучаване през последните години. (7)

Най-важните клинични симптоми при заболявания на устната кухина и фаринкса могат да се синтезират по следния начин:

- болки при приемане на храна
- смущения на гълтането (дисфагия), дъвкане и преглъщане
- чувство на застанала топка (globus)
- парене на езика
- болки в гърлото
- халистоза (foetor ex ore)
- смутена слюнчена секреция, вкусови смущения
- нарушено дишане
- смутен говор
- оток на главата, шията, устата, пода на устната кухина и ъгъла на долната челюст, увеличени лимфни възли

Върху оралната лигавица лезиите обикновено са неподвижни, с проминираща повърхност, единични или множествени. Лезиите се разполагат най-често върху устните, твърдото небце или венците с по-

слабо изразено проминиране. При пациентите с лезии в устната кухина често се наблюдават аналогични лезии и по ръцете. Микроскопски се отличават с ясно очертани граници, проминираща хиперкератоза. (4)

Сквамозната папилома е обикновена интраорална доброкачествена епителна неоплазма. Средната възраст на поява е 38 години. В 50% се асоциира с HPV-6 и 11. В останалите се предполага, че представлява реактивна епителна хиперплазия. Местата на възникване са задната част на твърдото небце, мекото небце и увулата (34%), гърба и латералните ръбове на езика (24%), венците (12%), долната устна (12%) и букалната мукоза (6%). Макроскопски представлява розово - бяла повърхностна формация с вид на цветно зеле, която в 75% от случаите е по-малка от 1 см. Микроскопската картина представлява фини фиброваскуларни оси, заобиколени от доброкачествен многослоен плосък епител. Хиперкератоза се наблюдава в 82%, а паракератоза - в 72%. Има варираща хиперплазия на базалния, парабазалния, интермедиерния и грануларния слой на епитела, кератинизация на единични клетки, абнормни митотични фигури. Койлоцитната трансформация на клетките често липсва. Липсва растеж в посока на lamina propria. Диференциална диагноза при солитарните лезии се прави с верукозния карцином. При мултиплените лезии диференциалната диагноза се разширява към възпалителната папиларна хиперплазия, ювенилната папиломатоза, фокалната епителна хиперплазия, фокалната дермална хипоплазия, папиларната лимфоидна хиперплазия на тонзилите. (4)Лечението е хирургично, чрез ексцизия, като рецидиви се наблюдават в около 4%.

Оралните папиломи, най-често се причиняват от нискорисковите HPV - типове - 6 и 11 и по-рядко от високорисковите - 16, - 18, - 31, - 33 и - 35. Значително повишаване на честотата им се описва при HIV - серопозитивни индивиди, което доказва влиянието на имунния дефицит в патогенезата на HPV. Обикновено, в изследваните материали се

установяват единични генотипове на HPV, предимно нискорискови. Предполага се, че ДНК на високорисковите HPV - типове може да се запази в латентно състояние в оралната мукоза продължително време. В определен момент обаче може да настъпи реактивация на инфекцията с екстензивен туморен растеж, поради което случаите, при които се доказват високорисковите HPV - типове трябва внимателно да се проследяват. Едновременното присъствие на Е6 последователности на четири различни HPV генотипа е изключително рядко срещано явление. (3)

Фокалната интраепителиална хиперплазия (болест на Neck's) представлява множество малки (1 - 5мм), асимптоматични, меки, подвижни папули, разположени най-често върху долната устна, но също и върху букалната лигавица, езика и венците. Болестта се причинява от HPV-13 или HPV-32. Лезиите обикновено изчезват с времето. (Cochen et al., 1993, Lutzner et al., 1985)

Ракови изменения в устната кухина настъпват под въздействие на HPV инфекции, които могат да доведат до развитието на малигнени лезии. HPV-16, HPV-18, HPV-33, HPV-35 и някои други генотипове са асоциирани с папиломни пролиферации в устната кухина, премалигнени лезии и орален плоскоклетъчен карцином.

Плоскоклетъчният карцином представлява 95% от всички карциноми на устната кухина. Обикновено засяга възрастта между 50 и 70 години, в 90% засяга мъже. Представлява 4% от малигнените тумори при мъже и 2% при жени. Причините за възникването му са различни - честотата му е 2 до 4 пъти завишена при пушачи, при злоупотребяващи с алкохол - 2 до 6 пъти, а при едновременна злоупотреба с алкохол и тютюнопушене - до 15 пъти. Роля играят също желязодефицитните състояния и оралната кандидоза, лоша хигиена на устната кухина. HPV-6, HPV-16 и -18 са установени при 10 % от оралните карциноми, но те са 50% при карциномите на Валдайеровия танзиларен пръстен. Срещат се и по пода

на устната кухина, езика, твърдото небце, корена на езика (областите, постоянно обливани със слюнка и с тънък некератинизиращ сквамозен епител). Мултиплени първични туморни лезии - срещат се в 27% от установените карциноми. Макроскопски представлява левкоплакични участъци, язви с подкопани ръбове, некротични маси, индурацията е специфична за инвазия. Микроскопски може да има верукоиден вид, но с умерена до тежка атипия при основата, неправилно и инфилтративна стромална инвазия .(3,4)

Плоскоклетъчните карциноми на орофаринкса са приблизително 25% от всички плоскоклетъчни малигнени поцеси в областта на главата и шията. Повечето от пациентите се представят с локално напреднали тумори и изискват комплексен подход при лечението с включване на квалифицирани хирурзи и лъчетерапевти и онколози. За намаляване обема на първичния тумор понякога се предпочита да се започне с химиотерапия преди хирургическата интервенция с допълнително лъчелечение. Съществуват спорни моменти по отношение на справянето с определени групи локално напреднали орофарингеални тумори, включително дали да се включва индукционна химиотерапия пред химио - и лъчелечението, използването на биологични агенти като радиационни сенсибилизатори и как най-добре да се третира шията след дефинитивно лечение. Освен това, инфекция с човешки папиломавирус, особено с HPV-16 вече е доказан рисков фактор за рак в областта на главата и шията. Повечето случаи засягат орофаринкса и прогнозата изглежда значително по-добра, отколкото при пациенти с HPV - негативен рак и при пациенти с рак, асоцииран с тютюнопушене. В предвид значителните разлики между тези HPV-положителни и HPV-отрицателни ракови образувания, съществуват и спорове за третирането на тези групи пациенти с оглед на това, че HPV-позитивните пациенти могат да бъдат свръхтретирани. За

съжаление, тези и други въпроси, засягащи третирането на локално напреднали орофарингеални карциноми остават неизяснени. (207)

Плоскоклетъчният карцином на тонзилите се характеризира с висока честота на лимфогенното метастазиране. Туморите в пациенти под 40 години се асоциират с HPV-16. Микроскопският им вид е често недиференциран и солиден, HPV-асоциираните тумори имат най-често некератинизираща базалноклетъчна морфология.

Верукозният карцином (тумор на Askerman) е локално инвазивен и може да рецидивира след лечение, но няма склонност към метастазиране. Представлява 5% от интраоралните карциноми. Страдат предимно мъже над 60 години. Асоциира се с HPV в 28% от случаите. В 20% се съчетава с типичния плоскоклетъчен карцином - тези случаи крият риск от метастази. Обикновено прилежащите лимфни възли са с реактивна хиперплазия, дължаща се на травми или инфекция. Среща се най-често по букалната мукоза, гингивите, езика, небцето, тонзилите. Представлява екзофитни разраствания или плаки, грануларни, червено - бели, хиперкератотични с големина между 1 и 10 см, може да инвазира съседните меки тъкани и кости. Микроскопски се състои от високодиференциран хиперпластичен сквамозен епител с правилна матурация, хиперпластични повърхностни папили с хиперкератоза. Кератин се намира също и в инвагинациите. Епителните повлекла към основата на тумора са широки, заоблени, атипията е минимална, но има митотична активност. В ламина проприя има изразен лимфоплазматичен инфилтрат. (4)

Диагнозата се поставя най-често след хистологично изследване. Биопсията се взема обикновено чрез ексцизия, която може да се окаже дефинитивно лечение на болестта. При необходимост може да се извърши HPV-типизиране чрез полимеразна верижна реакция.

При инвертния папилом клинично заболяването се представя със неспецифична симптоматика. Предимно едностранно, при повечето от

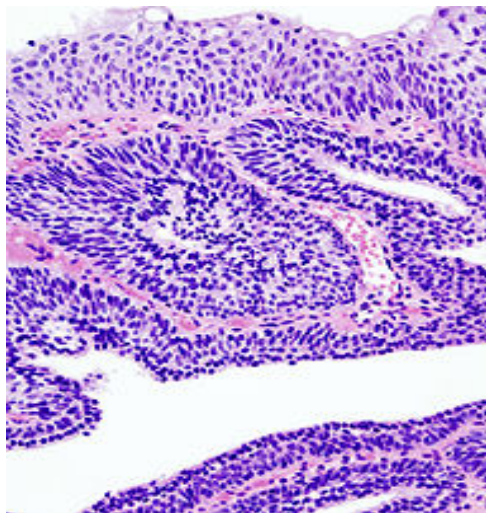
пациентите, около 60% свързана със запушване на носа, главоболие, напрежение в лицевата област, епистаксиси. Налице е подчертана аносмия, най-често при прегледа се открива полипоидна маса, изпълнила носната кухина и често проминираща в епифаринкса като хоанален полип.



Септумът е изместен контралатерално, подложен на натиск от формацията (фиг. 6)

Фиг. 6 Инвертен папилом

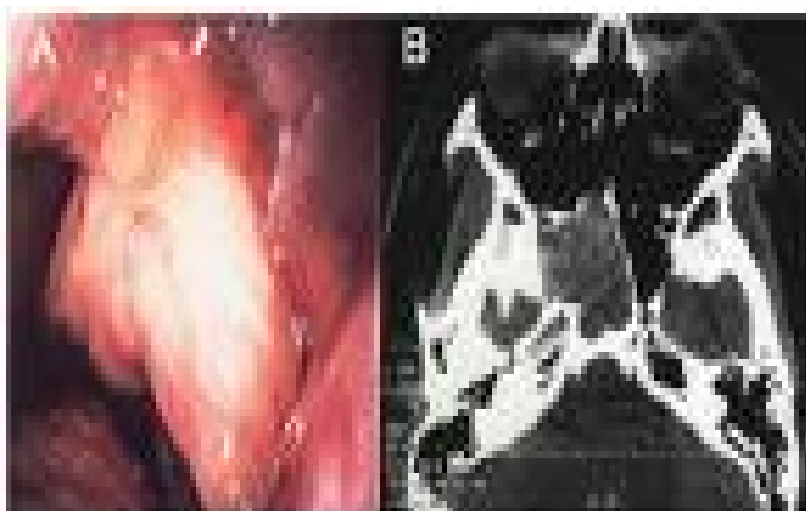
- Заболяването е свързано със деструкция на костните стени на носа и околоносните кухини.
- Има възможност да рецидивира.
- При инвертния папилом е налице и потенциал за малигнизирание на процеса.



Компютърната томография е от основно значение за поставяне на екзактна диагноза. Диагнозата се потвърждава с патохистологично изследване. (фиг. 7)

Фиг. 7 Патохистологичен препарат на инвертен папилом

При повечето случаи находката е едностранна туморна полициклична маса в носния ход, проникваща често във един или повече синуси, предимно се засяга максиларния синус, като не рядко е ангажиран и фронталния синус от съответната страна. (Фиг. 8).

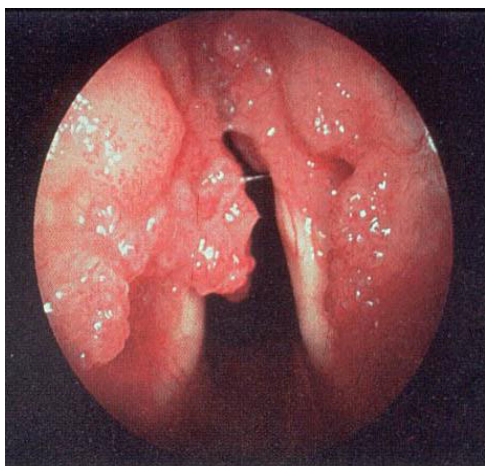


Фиг. 8 СТ при инвертен папилом

2.7. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА HPV АСОЦИИРАНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Лечението на папиломите на ларинкса включва:

- МЛХ
- лазер хирургия (фиг. 1 и 2)
- адюванта терапия
- ваксинация



Фиг. 1 и фиг.2 Преди и след лазер хирургия при папиломи на ларинкса

Лечението включва хирургична намеса и медикаментозна терапия. (123, 124) Целта на хирургичното лечение е осигуряване на проходимостта на дихателните пътища, подобряване на гласа и навлизане в ремисия. (26, 56) При хирургическата интервенция е необходимо да се отстрани колкото се може по-голяма част от лезиите, без да се допускат усложнения, като стеноза на глотиса и субглотиса, образуване на мрежи и скъсяване на дихателните пътища. Най-популярната техника за лечение на РРП е CO_2 – лазер, който е с дължина на вълната 10600 nm. Чрез този метод се вапоризира вода и се предизвиква каутеризиране на тъканни повърхности при минимално кървене. Лазерната терапия в комбинация с вентилиращ бронхоскоп е особено подходяща при лечение на дисталните трахеобронхиални лезии. Хирургичната резекция (МЛХ) също може да се използва, особено при възрастните. МЛХ позволява да се вземе материал

за патохистологично изследване (ПХИ) и за определяне на типа на HPV вируса. В този случай не настъпва изгаряне на здрави тъкани и не се образуват аерозоли, но кървенето е по-силно. В сравнение с лазерните процедури, хирургичната резекция е свързана с по-висок риск от усложнения. (26) Класическата МЛХ е по-подходяща при отстраняване на големи папиломи, докато лазерът позволява по-прецизно отстраняване на малките папиломи. (187)

През последните няколко години голям напредък в лечението на РРП представлява използването на микродебридер. (149, 150) Използването му е по-безопасно и е по-прецизно, в сравнение с използването на лазер и не води до термична травма с минимален постоперативен едем. С помощта на микродебридер в комбинация с ригиден ендоскоп сравнително лесно се отстраняват лезиите на субглотиса и дори на трахеята.

Повечето автори смятат, че трахеотомията е процедура, която се прави само в условията на абсолютна необходимост. Продължителната трахеотомия при папиломатоза на субглотиса може да доведе до повишен риск от дистално трахеално разпространение на РРП. Около половината от пациентите след трахеотомии развиват перистомални и/или трахеални лезии. Ендотрахеалната интубация също се свързва с повишен риск от механично десиминиране на болестта.

Сериозни медицински и социални проблеми, които пораждават инфекциите, причинени от HPV, наложиха разработване на ваксинационни стратегии за глобална борба с този вирус. Въпреки недостатъчното познаване на точните механизми, по които се извършва имунният контрол на HPV-инфекцията, през последните години се разработват ваксини с профилактичен и терапевтичен ефект. Ваксините от второ поколение са насочени към създаване на условия за ликвидиране на вече развилата се инфекция и регресия на вече започнал процес на клетъчна трансформация.

Част от пациентите (10%) с РРП изискват адювантна терапия. (56, 58) Критериите за адювантна терапия включват: повече от 4 хирургични процедури годишно; дистално разпространение на болестта с множество локализации и бързо рецидивирание след отстраняване на лезиите. Възможно е приложението на адювантно лечение и без тези критерии.

Алфа - интерферон има широко приложение като адювант и има антипролиферативен и имуномодулиращ ефекти. При използването му клетъчните мембрани стават по-малко чувствителни спрямо висурската пенетрация. (187) Пълна резолюция на лезиите настъпва в 30 - 50%, частична резолюция – в 20 - 42%. (56, 92, 113, 114)

Фотодинамичната терапия е приложена за първи път в Long Island Jewish Hospital. Този вид адювантна терапия включва приложение на фотосензитизиращо вещество (dihematorporphyrin), което избирателно се натрупва в папиломните лезии. (12) Следва третиране на лезиите с аргонов лазер. (71, 72) Наблюдава се слабо, но статистически значимо намаляване на растежа на папиломите при по-голям период (184). Недостатъкът на метода се състои в това, че пациентите са чувствителни към светлината за около 2 - 8 седмици. Има и нов продукт (Foscan), който създава по-малка чувствителност към светлината и вероятно ще увеличи популярността на метода в бъдеще. (184)

Индол - 3 - карбинол е хранителна добавка одобрена от FDA, която се намира в големи количества в някои зеленчуци. (143) Добре се толерира от организма и има малко странични ефекти. (170) Едновременното приложение на I3C с антиацидни средства и H2 - блокери намалява неговата ефективност.

Ретиноевата киселина модулира диференциацията на епителните клетки. (15, 65, 94) При монотерапия се наблюдава вариабилен резултат. При приложение заедно с алфа - интерферон, може да има синергичен ефект, особено при лечение на дисталните локализации на РРП. Не трябва да се

прилага при жени в детеродна възраст. Страничните ефекти включват изсушаване на кожата, хелит, артралгия и аномалии на бременността. (4)

Рибавирин е антивирусно вещество, което се използва при лечение на пневмонии, причинени от респираторно - синцитиален вирус. (129) Смята се, че приложението му увеличава продължителността на интервалите между отделните хирургични процедури, без странични ефекти, което го прави подходящ при подрастващи.

Едно от последните предложения за адювант е цидофовир, приложен интралезонно или интравенозно, както при деца, така и при възрастни. (155, 156, 157) Той е цитозинов аналог с широкоспектърна активност срещу различни херпесни вируси чрез инхибиране на ДНК полимераза. (110, 111) При системно приложение на цидофовир могат да се наблюдават такива странични ефекти като протеинурия, бъбречна недостатъчност и неотропения, при интралезионно приложение при деца и възрастни не се наблюдават странични ефекти. (29, 49, 126, 182)

Асусловир е друго противовирусно средство с много добър резултат. (13, 67, 103, 153). Като действа антагонистично, разгражда веригата на ДНК и прекъсва репликацията на вируса.

При гастроезофагиалния рефлукс (ГЕР) лигавицата на хранопровода и ларинкса е подложена на дразнещото въздействие на стомашните киселини, което води до появата на хронични възпалителни процеси, което от своя страна води до метапразия на цилиндричния епител в плосък и стимулира нарастването на папиломите. (36, 58, 88, 131)

Оперативното лечение в устната кухина е в зависимост от локализацията и тежестта на заболяването. Най-често локализацията е тонзили, език, меко, твърдо небце, букалната лигавица, под на устната кухина,език, може да засегне и устните. Най-често използваните оперативни техники в устната кухина са:

- монотонзилектомия
- парциална резекция на езика
- екстирпацио туморис
- ексцизио
- адювантна терапия

Лезиите обикновено се отстраняват чрез ексцизия. След тяхното отстраняване и хистологично потвърждаване на диагнозата, те обикновено не се появяват повторно, освен в случаите на реинфекция. За профилактика на реинфекциите трябва да се установи източник на инфекцията, който да получи лечение. CO₂ – лазерът не се препоръчва в подобни случаи, т. к. вирусната ДНК попада в образуващите се аерозоли и представлява опасност за лекуващия екип. По-подходящ е Er: YAG лазерът.

Понякога се налага локално използване на някои лекарствени средства. Cidofovir (1% гел или крем) се прилага при резистентни за лечение остри кондилими и при рецидивиращ херпес и значително по-рядко при орални лезии.

Интралезионно приложение на някои средства може да се наложи при рефректерни на лечение случаи и не се препоръчва за първоначално лечение на орални лезии. Vleomycin е цитотоксичен полипептид, който инхибира синтеза на ДНК в клетки и вируси. Vleomycin представлява лекарствен продукт от трети ред и се използва само след неуспешно приложение на други методи за лечение. Страничните ефекти включват болка при приложение, локална уртикария, феномен на Рейно и тъканна некроза. Интерферон алфа също е медикамент от трети ред при лечението на оралните лезии. Интралезионното му приложение може да се съпровожда с леки грипоподобни странични ефекти. Медикаменти за системно приложение (ретиноиди или синтетични витамин А аналози) се използват обикновено при имунокомпрометираните пациенти. Възможно е приложението им в комбинация с други медикаменти. Страничните

ефекти включват нарушение във функциите на черния дроб, повишени нива на серумните липиди и тератогенност. Според FDA приложението на rodophillin подобни случаи е неоправдано.

Пациенти с орофарингеален плоскоклетъчен карцином, които са инфектирани с HPV–16, имат подобрена преживяемост след едновременно лечение с химио - и радиотерапия. (143)

Резултатите от изследването определят и обема на оперативното лечение при инвертния папилом.

Консервативното лечение тук е с ограничени възможности. Радиотерапията не е показана, особено при немалигнените форми. Определено инвертният папилом е лъчево нечувствителен. Медикаментозната терапия се използва предимно при добавени страдания от бактериален произход като синусит, ринит, дакриоцистит и др.



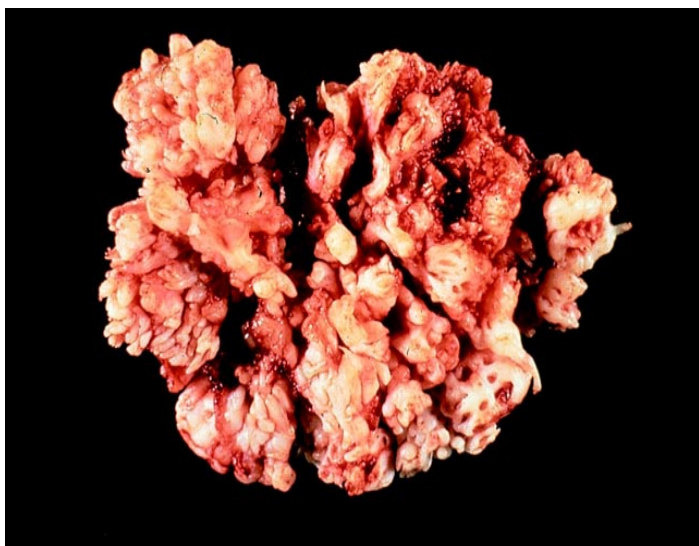
Фиг. 3. Ендоназална синусна хирургия

Оперативното лечение предвижда основно три вида процедури:

- Медиофациална резекция
- Максилотомия по Denker
- Ендоназална синусна хирургия (фиг. 3)

Медиофациалната резекция е показана при по-напредналите случаи с костна деструкция, ангажиращи етмоидалните клетки, фронталния синус, слъзната торбичка и орбитата.

Максилотомията по Denker е най-често прилаганата оперативна техника, позволяваща по-голяма радикалност при ревизията на увредените области от носа и околоносните кухини. (фиг. 4)



Фиг. 4 Макроскопски препарат на при инвертен папилом

Ендоскопската синусна хирургия е модерен, съвременен метод, приложим предимно при по-ограничени локализации в синусите, носния ход и предни и задни етмоидални клетки. Под ендоскопски контрол, с помощта на щипки или микродебридер, се отстраняват на блок променените тъкани. Удачно е да се приложи гефрир за граничните зони. Основното противопоказание за ендоназалния подход е наличието на малигнизация при инвертния папилом, масивни лезии по ринобазата, навлизане на процеса в орбитата, както и ангажиране на фронталните синуси.

ГЛАВА ТРЕТА

МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Материал

В изследването са включени 739 пациенти с HPV асоциирани заболявания. Всички пациенти са хоспитализирани за болнично лечение в I – УНГ Клиника на УМБАЛ «Царица Йоанна – ИСУЛ». Пациентите са включени в изследването след получаване на тяхното информирано съгласие. Изследването обхваща период от 10 години - от 1999 - 2009 година.

Признаци на изследване

Основни признаци са:

- пол
- възрастови поделения от 10-годишен интервал
- локализация на папилома
- характеристика на тумора
- типизация на HPV

Използвани методи

1. Диагностични методи

1. 1. Анамнеза – при снемане на анамнезата се обръщаше внимание на началните симптоми и на нарушенията по отношение на дишането и гласовата функция. Интересувахме се от начина на живот и навиците на пациента, семейната и професионалната среда.

1.2.Оториноларингологичен преглед – проведен е пълен оториноларингологичен статус.

1. 3. Патохистологично изследване – изследван е биопсичен материал от папиломни лезии. Изследването е извършено в патохистологичната лаборатория на МБАЛ „ Царица Йоанна – ИСУЛ” – ЕАД – София.

1. 4. Вирусологично изследване – определяне типа на Human papilloma virus (HPV) чрез real time polimerase chain reaction (PCR) и флуоресцентен спектрофотометричен анализ. Изследването беше извършено в лабораторията по молекулярна вирусология към Националния център по инфекциозни и паразитни болести – София.

2. Лечебни методи

2. 1. Хирургическо отстраняване на папиломните лезии чрез:

- МЛХ
- Лазер
- Медиофациална резекция
- Максилотомия по Denker
- Ендоназална синусна хирургия
- Монотонзилектомия
- Парциална резекция на езика
- Екстирпацио

2. 2 Медикаментозно лечение

- парентерално приложение на алфа - интерферон
- ваксинация

2. 3 Адюванта терапия

- лъчетерапия
- химиотерапия

3. Статистически методи

В разработката са проверявани наличие на връзки, влияния, ефекти и тяхната статистическа значимост, като тя е заложена при риск за грешка от първи род, равна на 5%. Значимостта на всички статистически показатели

е проверявана, използвайки асимптотична оценка или т. нар. точна оценка (Exact test). В зависимост от рода на изследваните променливи, характеризиращи различни проверявани връзки, са използвани следните методи:

- За изследване на зависимости при променливи, измерени на слаби скали (качествени променливи) – обобщаващи таблици (Cross - tabulations), измерители на наличието и силата на връзка (най-често корелационни коефициенти на Крамер – Cramer's V

- За изследване на влияния, при които зависимата променлива е мерена на силни скали (количествена променлива), а обуславящите я фактори – на слаби (качествени променливи) - еднофакторен анализ за разлика на средни величини (One - Way ANOVA, t - test for mean differences). Тъй като изброените анализи предполагат изпълнението на определени изисквания (нормално разпределение по анализираните групи, равна дисперсия на зависимата променлива по групите на факторните променливи), резултатите от горните, т. нар. параметрични методи, в случай нарушаване на техните изисквания, са потвърждавани от непараметрични анализи, при които наличието на такива ограничения не се предпоставят (Mann - Whitney U, Wilcoxon, Kruskal - Wallis H).

Анализите и представените графики са правени на SPSS и Excel.

ГЛАВА ЧЕТВЪРТА

АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

Обсъждане

Въпреки че HPV е идентифициран в ларинкса за първи път преди 20 години, степента, до която той присъства в нормалния епител на популацията не е изяснена. Ларингеалните папиломи са най-често срещаните доброкачествени тумори на ларинкса. Те се асоциират с нисък риск (3 до 7%) от малигнена трансформация, при която според някои автори, тютюнопушенето и облъчването се явяват допълнителни рискови фактори. Търсенето на алтернативни рискови фактори за развитие на ларингеален рак, особено при пациенти, които не употребяват тютюн и алкохол, доведе до хипотезата, че HPV може да има главна роля. Епидемиологичните изследвания, макар и да не са убедителни, силно сочат участието на HPV в етиологията на подгрупа от ларингеални карциноми. Последните молекулярни доказателства подкрепят тази теория.

В последните години се установи, че инфекции с човешки папиломавирус (HPV) са високо рисков фактор за развитие на плоскоклетъчен карцином в областта на ЛОР органите, независимо от употребата на тютюн и алкохол. По-специално, HPV се асоциира силно с развитието на орофарингеален рак и малка част от раковите образувания на устната кухина. В началото на този преглед ние обобщихме това, което е известно досега за биологията на HPV, механизмите, по които той повлиява малигнената трансформация и потенциалното влияние на HPV статуса върху клиничното наблюдение на пациенти с рак в областта на главата и шията.(84)

Една трета от случаите на орофарингеален плоскоклетъчен карцином (OSCC) включват наличие на онкогенен човешки папиллома-

вирус (HR - HPV). Доказано е, че определено биологично поведение на HPV - свързаната подгрупа от орофарингеални тумори води до по-благоприятна прогноза. Това може да бъде резултат от по-добър отговор на химиотерапия и лъчелечение. Необходими са, обаче, по-нататъшни изследвания, за да се установи дали ще е възможно пациентите да се селектират надеждно за индивидуализирана терапия в зависимост от HPV статуса на техните тумори. Следователно, смятаме, че е задължително да се взема предвид и HPV статуса при подготвянето на бъдещи клинични проучвания.(45)

Досега основните рискови фактори за плоскоклетъчен карцином в областта на главата и шията (HNSCC) се смятаха тютюнопушенето и употребата на алкохол. Предположения за връзка между онкогенните типове човешки папиломавирус и риска от HNSCC вече са публикувани в литературата. Но сега причинно - следствената връзка става по-точно установена на базата на последните анализи. Около 20% от всички HNSCC и повече от 50% от тонзиларните ракови образувания съдържат HR - HPV. Определението за HPV-позитивни HNSCC става все по-важна поради включването към рисковите фактори и прогнозата.(223)

Повишеният риск от възникване на рак в областта на ЛОР органите сред HPV - 16 - серопозитивните индивиди е доказал ролята на HPV в етиологията на раковите образувания в областта на главата и шията. Връзката между HPV - серопозитивността и широкото разпространение на инфекцията с HPV при мъже и жени без рак все още не е изследвана. Жените имат значително по-висока серореактивност за всички изследвани типове HPV в сравнение с мъжете (относителен риск, 4, 3; 95% доверителен интервал, 3, 0 - 6, 0). Преобладаване на определен серологичен тип е най-голямо при мъже и жени на възраст между 35 и 45 години. HPV серопозитивността се асоциира със сексуално предавани

заболявания при жените и с евентуална експозиция на лигавицата на HPV при мъжете. (202)

Разпространението на HPV в устната кухина и орофаринкса все още не е толкова добре проучено, колкото инфекцията с HPV във влагалищните пътища. Направи се подробен преглед на литературата, при което се установи широко разпространение на HPV 6, 11 в нормална лигавица на устна кухина (латентна инфекция). При доброкачествени орални лезии, асоциирани с HPV, се наблюдава преобладаване на HPV 6 и 11 при плоскоклетъчен папилом (SCP). Колкото до фокална епителна хиперплазия (FEN) и рак на устната кухина, особено плоскоклетъчен карцином (SCC), се наблюдава съответно преобладаване на HPV 13 и 32 и на HPV 16. Преобладаването на HPV в нормална лигавица на устна кухина (латентна инфекция) и при рак на устната кухина е също противоречив резултат, според други автори, но резултатите се потвърждават при орални доброкачествени лезии, асоциирани с вируса. (218,222)

Фамилната обремененост за рак на маточната шийка вече е демонстрирана, но обременеността с други HPV-асоциирани ракови заболявания на горните части на дихателните пътища и храносмилателния тракт не е напълно характеризирана. Използвахме базата данни за наследствен рак в Швеция, която съдържа достоверни данни за честотата на раковите заболявания и семейните връзки за всички жители на Швеция за периода 1958 - 2004, за да се изчисли стандартизиран коефициент на честота (SIR) и 95% доверителни интервали за рисковете от развитие на рак със специфична локализация при потомството, според специфичната локализация на раковите заболявания. Рискът от развитие на рак в потомството е значително повишен. Тези данни предполагат, че съществуват общи фактори сред индивидите, засегнати от рак на горните части на дихателните пътища и храносмилателния тракт (SIR=1. 57).(142)

Епидемиологичните данни вече подкрепят етиологичната роля на онкогенния човешки папиломавирус (HPV) при раковите образувания в устната кухина при мъже и жени. Последните изследвания демонстрираха увеличаване на честотата на HPV - асоциирани ракови образувания на устната кухина. Освен това, честотата на този тип ракови образувания е по-висока при мъжете, отколкото при жените. Оралните HPV инфекции, получени вследствие на орален секс, явно са основен рисков фактор за HPV-асоциирани ракови образувания на устната кухина. Въпреки многото информация по въпроса в популярната преса, поведенческият модел с орален секс става все по-разпространен сред подрастващата популация, като тенденциите в тези поведенчески модели са непредвидими във времето. Така или иначе данните сочат, че орално - гениталния контакт е много често практикуван сред подрастващите. По-голямата част от раковите образувания на устната кухина (приблизително 90%), причинени от HPV, са идентифицирани като HPV- 16- положителни. Следователно, HPV-асоциираните ракови образувания на устната кухина могат да се превентират с профилактична ваксина, ако се докаже, че ваксината може да предотвратява орална инфекция с HPV - 16. Тези данни предлагат нови възможности за първична превенция на ракови образувания на устната кухина.(105)

HPV играе роля при доброкачествената и злокачествената патология на ларинкса. В този преглед представихме биологичните и епидемиологичните аспекти на тази тема.

Клиничното ни наблюдение при снемане на анамнеза при РРП , установи, че най-често болните съобщават за дисфония,а при 1/5 от случаите болните са с афоничен глас.

Диспнеята беше втория по честота симптом при папиломатозите на ларинкса. Касаеше се за ларингеален задух от инспираторен тип, много по-

рядко ларингеалния задух бе съпроводен от инспираторен стридор и тираж, водеща до тежка дихателна обструкция.

По отношение на локализацията на папиломите на ларинкса при 2/3, около (71%), бяха засегнати едната или двете гласни гънки от общо 543 (73%) случая с папилом, а в останалата 1/3, около (25%), бяха засегнати Моргниевите стомахчета, вентрикуларните гънки или имаха субхордална локализация, а (4%) имаха хипофарингеална локализация.

По отношение на клиничното протичане папиломатозата при 484 (65%) болни протичаше по-доброкачествено, със склоност към продължителни ремисии и по-рядко към спонтанно оздравяване. При 1/3 от ларингеалните (20%) се наблюдаваше голяма агресивност, с бърз растеж на папиломите, с чести рецидиви, водеща до обструкция на дихателните пътища. При екстраларингеалните форми, ние установихме, че стават все по-чести, като папиломатозата на хипофаринкса почти винаги малигнизира и е с крайно лоша прогноза. Карциномите бяха 59 (8%).

Според критериите за агресивност, който се определя от броя на операциите за отстраняване на папиломите годишно, ние разделихме нашите болни на три групи - с две, с три и над четири операции. При повече от четири оперативни процедури годишно приехме за агресивен ход на протичане на заболяването. Поставихме си за цел да проследим по-обстойно тези болни. Анализирахме типа на вируса, връзката с възрастта, пола, както и неговото екстраларингеално разпространение. Проследихме случаи при които се наложи трахеотомия. Обърнахме внимание на общата продължителност на заболяването и смъртността. В България не се провежда анализ, който да оценява заболяемостта и смъртността при тези заболявания.

В САЩ през 2003г. HPV-асоциираните ракови заболявания възлизат на 181 026 YPLL (загубени потенциални години живот), което представ-

лява 2,4% от оценените 7,5 милиона YPLL, това са загубени вследствие на всички малигнени заболявания в САЩ. Средният брой на YPLL е 21,8 на смъртни случаи вследствие на HPV-асоциирани ракови заболявания и 16,3 на смъртни случаи вследствие на всички малигнени заболявания. Общо HPV-асоциираните ракови заболявания имат най-голям относителен принос за YPLL при жени на възраст от 30 до 34 години. Разходите от загуба на продуктивност вследствие на смъртност през 2003 е \$3,7 милиарда за смъртност от HPV-асоциирани ракови заболявания и \$133,5 милиарда за смъртност от общо всички малигнени заболявания.(57) В заключение HPV-асоциираните ракови заболявания представляват сериозен товар по отношение на преждевременна смърт.(Ekwueme Du.et.al.2008)

Целта на друго изследване е да оцени директните медицински разходи, асоциирани с HPV заболявания в устната кухина и орофаринкса и рекурентна респираторна папиломатоза. Икономическото натоварване, при HPV - 6 -, - 11 -, - 16 - и - 18 - асоциирани състояния в популацията на САЩ за 2003 година възлиза приблизително на \$418 милиона (в интервал от \$160 милиона до \$1,6 милиарда). (31)Икономическият товар вследствие HPV заболявания е значително. Анализите, които оценяват стойността на инвестиции в програми за контрол и превенция на HPV, трябва също да вземат предвид и разходите, асоциирани със заболяемостта и смъртността, свързани с тези състояния. (Hu,Delphine,et al.2008)

Плоскоклетъчният карцином (SCC) на ларинкса се среща при мъже пушачи около 5-и и 6-та декада. При пациентите без анамнеза за тютюнопушене и/или консумация на алкохол се наблюдават няколко фактора, които играят роля при възникването на рак на ларинкса, като, например: индивидуална предиспозиция, облъчване, гастроезофагеален рефлукс, вирусна инфекция, диетични фактори и влияния на средата. Рекурентната респираторна папиломатоза (RRP) на базата на инфекция с

човешки папиломавирус (HPV) типове 6 и 11 (нисък риск) и типове 16 и 18 (висок риск), може да претърпи малигнена трансформация по посока SCC. Окончателната диагноза често отнема доста време. (138)

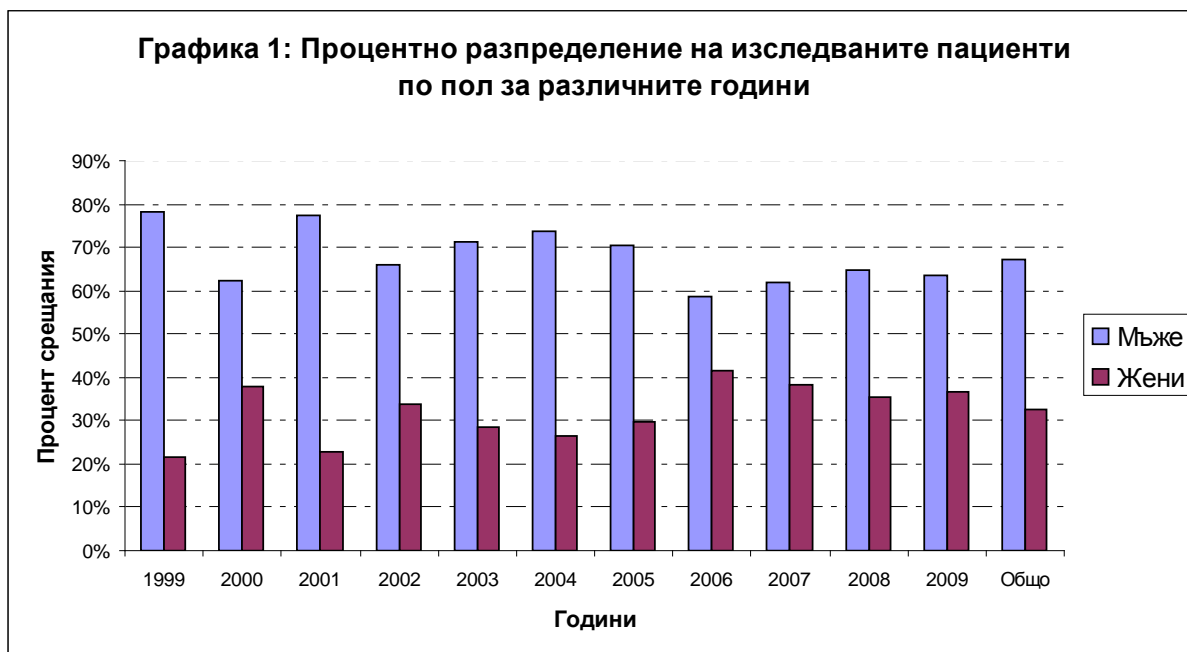
На табл. 1 и графика 1 са показани резултатите на общия брой пациенти (мъже и жени) за всички години и за всяка година. Вижда се, че има съществена разлика в относителния дял на мъжете и жените на общо ниво и за всяка година.

Резултати – база пациенти на 18+ години

Таблица 1: Пациенти по пол - разпределение по години

Година	Общ брой	Мъже	Жени	% Мъже	% Жени	p*
1999	60	47	13	78.3%	21.7%	0.0000
2000	37	23	14	62.2%	37.8%	0.0399
2001	53	41	12	77.4%	22.6%	0.0000
2002	50	33	17	66.0%	34.0%	0.0019
2003	56	40	16	71.4%	28.6%	0.0000
2004	72	53	19	73.6%	26.4%	0.0000
2005	64	45	19	70.3%	29.7%	0.0000
2006	99	58	41	58.6%	41.4%	0.0166
2007	76	47	29	61.8%	38.2%	0.0040
2008	79	51	28	64.6%	35.4%	0.0003
2009	93	59	34	63.4%	36.6%	0.0003
Общо	739	497	242	67.3%	32.7%	0.0000

* Емпирично ниво на статистическа значимост - тест за разлика в относителни дялове; маркираните в червено резултати са статистически значими при риск за грешка от първи род 5%



Получените резултати показват, че броят на пациентите за изследвания период се увеличава - от 60 през 1999 година до 93 през 2009 година. Най-голям брой пациенти са постъпили за лечение в клиниката през 2006 година - 99, а най-малко пациенти са приети през 2000 година - 37.

Нашите резултати съвпадат с посочените в редица публикации, че се наблюдава сериозно увеличение на заболяванията предизвикани от инфектирането с HPV за последните 10 години.

При мъжете най-висок относителен дял се отчита през 1999 година – 78.3%, а най-нисък през 2006 – 58.6%. Наблюдаваната тенденция показва, че за 10 годишния период относителния дял на мъжете намалява с около 10%.

При жените най-висок относителен дял има през 2006 – 41.4% и най-нисък – през 1999 – 21.7%. Тенденцията за 10 годишния период показва покачване на относителния дял на жените с около 10%.

Графичното изображение на данните показва, че увеличаването на броя на пациентите има вълнов характер. Наблюдава се бавно покачване и бавно намаляване на относителните дялове, както при мъжете, така и при жените.

Според данните за последните 10 години мъжете с изследваната патология са 497 (67.3%), а жените са 242 (32.7%). Мъжете са близо два пъти повече от жените. Това ни позволява да направим извода, че заболяванията на ЛОР, причинени от HPV инфекция се срещат два пъти по-често при мъжете, отколкото при жените. Резултатите показват статистически значими различия ($p < 0,05$), което доказва връзката между мъжкия пол и изследваните заболявания. HPV-асоцираните заболявания на ЛОР органите засягат по-често мъжете, отколкото жените.

Необходимо е по-задълбочено изучаване на факторите, свързани с пола, тютюнопушене, професионална среда, прием на течности, храни, алкохол и други. Получаването на повече информация в тази насока ще позволи да се провежда не само скрининг при мъжете за наличието на тези заболявания, но и разработването на профилактични програми насочени към отстраняването на рисковите фактори, имащи отношение към поява и развитие на болестта.

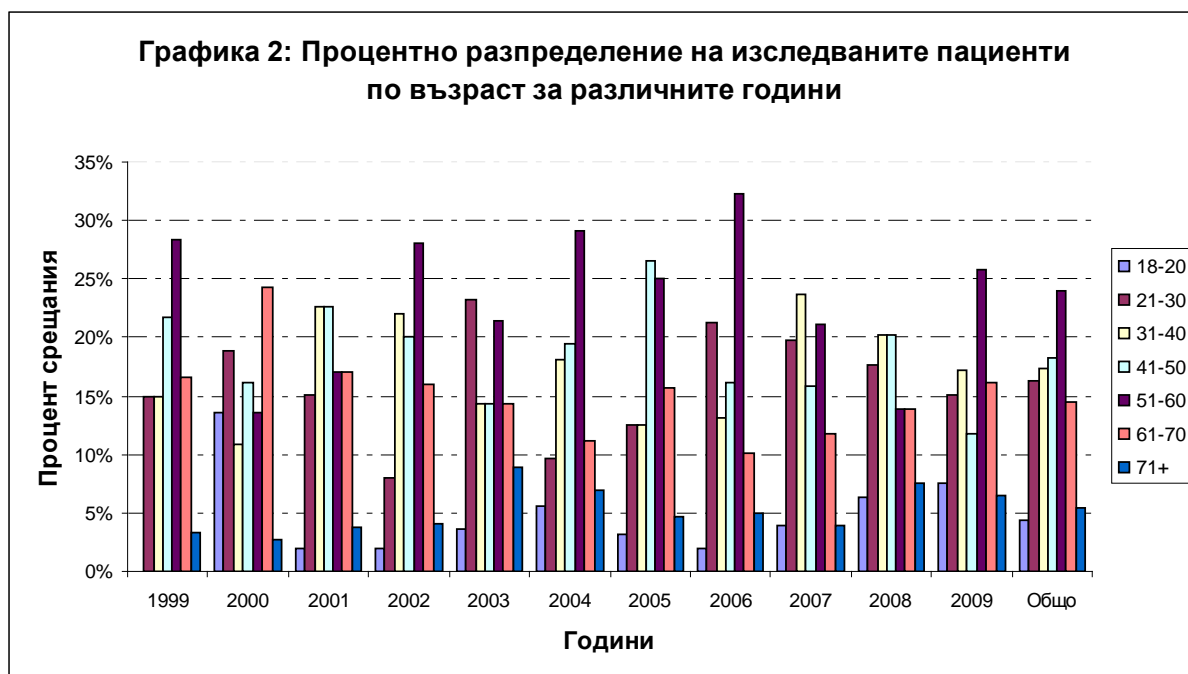
Смятаме ,че човешкият папиломавирус участва в карциногенезата на туморите в областта на главата и шията. За да изследваме тази връзка, анализирахме с помощта на методи на базата на полимеразно - верижна реакция (PCR), клинично - патологичните аспекти и употребата на алкохол и тютюн при 65 наши пациенти, лекувани в Клиниката. Установихме, че при тях, HPV статусът не беше свързан с възраст, пол, туморен стадий или степен и употребата на алкохол и/или тютюн. Резултатите предполагат, че HPV участва активно в генезата на подгрупа ракови образувания в областта на главата и шията и предполагаме че, тонзиларната локализация може да се смята за предилекционно място за вирусна трансформация при пациенти, които не употребяват алкохол и тютюн (т. е. никога на са пили и пушили).

На табл. 2 и графика 2 са показани резултатите на пациентите по възраст за всички години и за всяка година. Вижда се, че има съществена

разлика в относителния дял в отделните възрастови групи на общо ниво и за всяка година.

Таблица 2: Пациенти по възраст и година на изследване

Година	Разпределение по възраст - абсолютен брой							Разпределение по възраст - относителен дял						
	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+
1999		9	9	13	17	10	2		15.0%	15.0%	21.7%	28.3%	16.7%	3.3%
2000	5	7	4	6	5	9	1	13.5%	18.9%	10.8%	16.2%	13.5%	24.3%	2.7%
2001	1	8	12	12	9	9	2	1.9%	15.1%	22.6%	22.6%	17.0%	17.0%	3.8%
2002	1	4	11	10	14	8	2	2.0%	8.0%	22.0%	20.0%	28.0%	16.0%	4.0%
2003	2	13	8	8	12	8	5	3.6%	23.2%	14.3%	14.3%	21.4%	14.3%	8.9%
2004	4	7	13	14	21	8	5	5.6%	9.7%	18.1%	19.4%	29.2%	11.1%	6.9%
2005	2	8	8	17	16	10	3	3.1%	12.5%	12.5%	26.6%	25.0%	15.6%	4.7%
2006	2	21	13	16	32	10	5	2.0%	21.2%	13.1%	16.2%	32.3%	10.1%	5.1%
2007	3	15	18	12	16	9	3	3.9%	19.7%	23.7%	15.8%	21.1%	11.8%	3.9%
2008	5	14	16	16	11	11	6	6.3%	17.7%	20.3%	20.3%	13.9%	13.9%	7.6%
2009	7	14	16	11	24	15	6	7.5%	15.1%	17.2%	11.8%	25.8%	16.1%	6.5%
Общо	32	120	128	135	177	107	40	4.3%	16.2%	17.3%	18.3%	24.0%	14.5%	5.4%



Според данните за разпределение на пациентите по възраст става ясно, че най-голям брой са тези, във възрастта от 51 до 60 години - 177 (24.0%). На второ място са пациентите на възраст от 41 до 50 години - 135 (18.3%), на трето място са пациентите на възраст от 31 до 40 години - 128 (17.3%), следвани от пациенти на възраст 21 - 30 години - 120 (16.2%).

Значително по-малко е броят на пациентите във възрастта над 71 години - 40 (5.4%) и тази от 18 до 20 години - 32 (4.3%).

Проследяването на тенденцията през десетте години показва, че за първата възрастова група - от 18 до 20 години, най-голям брой боледуващи е имало през 2009 година - 7 (7.5%), а най-малко - през 2001 (1.9%) и 2002 година (2%). Данните за втората възрастова група от 21 до 30 години, показват, че най-голям брой пациенти са постъпили в клиниката през 2006 година - 21 (21.2%), най-малко - през 2002 година - 4 (8%).

Характерни за възрастовата група от 31 до 40 години са следните: най-голям брой пациенти за 2007 година - 18 (23.7%) и най малко – 4 (10.8%) през 2000 година.

При възрастта от 41 до 50 години, най-голям брой пациенти са лекувани през 2005 година - 17 (26.6%), най-малко - през 2000 година - 6 (16.2%).

Според данните за възрастовата група от 51 до 60 години, най-голям брой пациенти има през 2006 година - 32 (32.3%), най-малък е броят през 2000 година - 5 (13.5%).

За пациенти над 71 години е характерно, че най-голям брой се наблюдава през 2009 година - 6 (6.5%), а най-малко през 2000 година - 1 (2.7%)

От анализа на данните става ясно, че най-голям брой пациенти са постъпили за лечение в клиниката през 2006 година и те са на възраст от 51 до 60 години. На второ място са пациентите от възрастта 21 - 30 години, също през 2006 година, а на трето място - възрастовата група от 31 до 40 години през 2007 година.

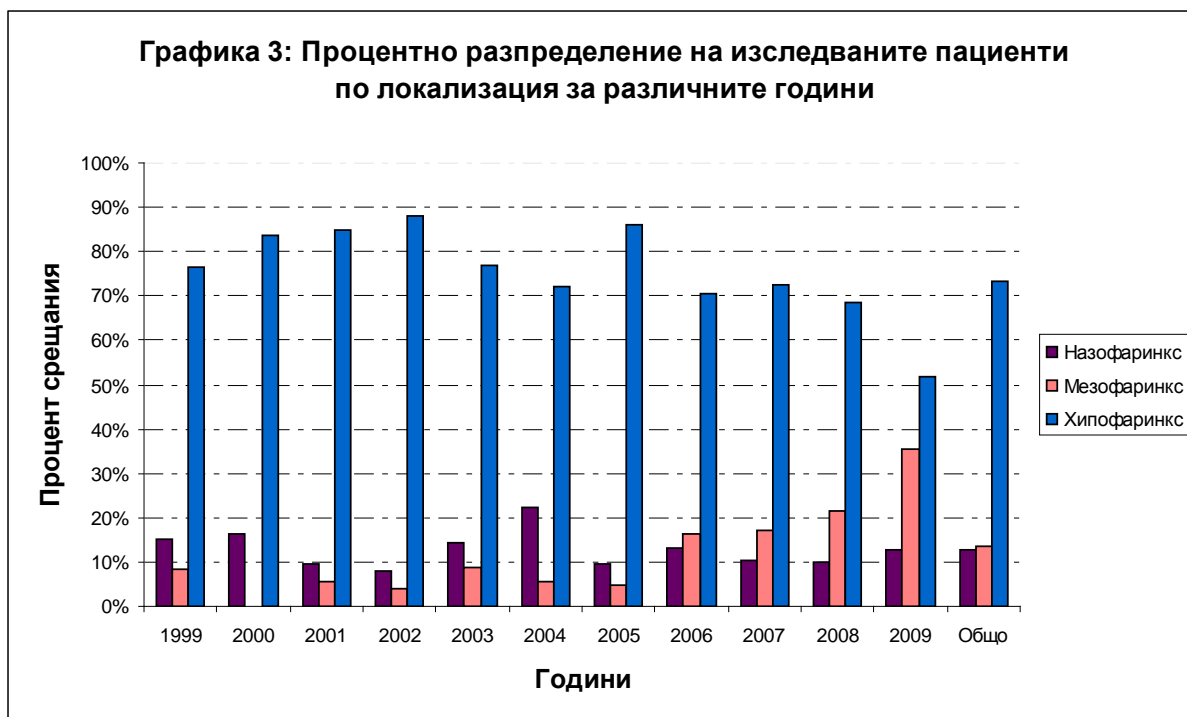
Получените резултати показват, че заболяването се открива при пациенти от различни възрастови групи в доста широки граници – от 21 до 60 годишна възраст. Определено може да се каже, че боледуват преди всичко млади хора в активна възраст, които са трудоспособни и с активни

социални позиции и функции. Необходимо е да се задълбочат проучванията и изследванията, които да покажат проблемите, които възникват пред пациентите и качеството на живот с такова заболяване. Разрешаването на медико - социалните проблеми на пациентите ще позволи тяхното адекватно поведение и справяне с болестта.

На табл. 3 и графика 3 са показани резултатите на пациентите в зависимост от локализацията на папиломите. Заради статистическата обработка сме разделили локализацията на три групи - назофаринкс, мезофаринкс и хипофаринкс. В групата на назофаринкса сме включили папиломи на носа и околоносните кухини, а в групата на мезофаринкса сме включили всички папиломни лезии на устната кухина. В групата на хипофаринкса сме включили ларингеалните и хипофарингеални форми. Вижда се, че има съществена разлика в относителния дял по отношение на локализацията на процеса на общо ниво за всички години и за всяка година.

Таблица 3: Пациенти по локализация и година на изследване

Година	Общ брой	Локализация (години) - абсолютен брой			Локализация (години) - относителен дял		
		Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс
1999	60	9	5	46	15%	8%	77%
2000	37	6		31	16%	0%	84%
2001	53	5	3	45	9%	6%	85%
2002	50	4	2	44	8%	4%	88%
2003	56	8	5	43	14%	9%	77%
2004	72	16	4	52	22%	6%	72%
2005	64	6	3	55	9%	5%	86%
2006	99	13	16	70	13%	16%	71%
2007	76	8	13	55	11%	17%	72%
2008	79	8	17	54	10%	22%	68%
2009	93	12	33	48	13%	35%	52%
Общо	739	95	101	543	13%	14%	73%



Според локализацията на папиломите, разпределението на пациентите показва, че преобладаващата част от пациентите имат локализация в групата на хипофаринкса - 543 (73%), значително по-малко са пациентите при които локализацията е в групата на мезофаринкса – 101 (14%) и назофаринкса – 95 (13%).

Получените данни показват, че пациентите с тумори в групата на хипофаринкса са значително повече от тези с локализация в групата на мезофаринкс и назофаринкс – разликата е близо 5 пъти. Броят на пациентите с тумори в групата на мезофаринкса и назофаринкса не се различават съществено помежду си – 14% и 13%.

При проследяване на тенденцията за изследвания период (1999 - 2009) при пациенти с папиломи в групата на хипофаринкса, най-голям брой пациенти са регистрирани през 2006 година – 70 (71%) от 99 пациента, а най-малко – през 2000 година – 31 (84%) от 37 пациента.

При пациентите с локализация на папиломите в мезофаринкса най-голям брой са постъпили през 2009 година – 33 (35%) от 93 пациента, най-

малко през 2002 година – 2 (4%) от 50 пациента. През 2000г. Няма регистрирани пациенти.

Най-голям брой пациенти с папиломи в групата на назофаринкса има през 2004 година - 16 (22%) от 72 пациента, най-малко през - 2002 година - 4 (8%) от 50 пациента.

От представените данни става ясно, че най-голям брой пациенти са приети в клиниката през 2006 година и това са пациенти с папиломи в групата на хипофаринкса(ларингеални и хипофарингеални форми). За десетгодишния период не се наблюдава определена зависимост или тенденция на увеличаване или на намаляване на пациентите с тази диагноза.

От получените данни става ясно, че пациентите с папиломи в групата на хипофаринкса, постепенно нарастват до 2002 година, след което спадат до 2004 година. През 2005 година се отчита сериозно нарастване, последвано от спадане на броя на приетите за лечение пациенти. От 2005 година започнахме лечение с интерферон по схема, а от 2006 и ваксинация с поливалентна ваксина.

Промяната в броя на пациентите с папиломи в групата на мезофаринкса за периода от 1999 година до 2009 година показва постепенно увеличаване, като най-голям е техният брой през 2009 година.

Движението на броя на пациентите с папиломи в групата на назофаринкса за десетгодишния период е относително постоянен, като промените са в рамките от 10 до 20%. През 2002 година броят на пациентите е под 10%, а през 2004 година – над 20%.

Получените данни ни позволяват да направим заключение, че HPV-асоцираните заболявания са локализиращи в групата на хипофаринкса(ларинкс и хипофаринкс) и много по-малко случаи има с локализация в групата на назофаринкса и мезофаринкса. Броят на пациентите, постъпили за лечение в клиниката за изминалия 10 годишен

период е относително постоянен през различните години, като се забелязва бавно и трайно увеличение на пациентите с папиломи в групата на мезофаринкса.

На табл. 4 и графика 4 са показани резултатите на пациентите според вида на лезията. Разделени са на доброкачествени и злокачествени. Показана е разликата в относителния дял в зависимост от локализацията и вида на лезията на общо ниво за всички години и за всяка година.

Таблица 4: Пациенти по локализация/вид и година на изследване

Година	Вид и Локализация (години) - абсолютен брой					
	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
1999	9	5	40			6
2000	6		31			
2001	5	3	43			2
2002	4	2	43			1
2003	8	5	37			6
2004	14	4	44	2		8
2005	6	3	45			10
2006	10	16	64	3		6
2007	8	13	52			3
2008	8	17	50			4
2009	12	33	35			13
Общо	90	101	484	5		59

Година	Вид и Локализация (години) - относителен дял					
	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
1999	15%	8%	67%			10%
2000	16%		84%			
2001	9%	6%	81%			4%
2002	8%	4%	86%			2%
2003	14%	9%	66%			11%
2004	19%	6%	61%	3%		11%
2005	9%	5%	70%			16%
2006	10%	16%	65%	3%		6%
2007	11%	17%	68%			4%
2008	10%	22%	63%			5%
2009	13%	35%	38%			14%
Общо	12%	14%	65%	1%		8%



От съществено значение за нашето проучване беше установяването както на локализацията на папиломите, така и на вида на лезиите и тяхната малигнизация. Злокачествени тумори са диагностицирани при 64 (9%) болни. Злокачествените тумори на назофаринкса са само 5 (1%) и те са регистрирани през 2004 и 2006 година. От получените данни, заради трудностите свързани с типизацията на HPV в мезофаринкса, злокачествени тумори на мезофаринкса не са диагностицирани за изследвания период.

Пациенти на които е поставена диагноза доброкачествен тумор в назофаринкса са - 90 (12%), а тези с доброкачествени образувания в мезофаринкса – 101 (14%). Най-голям е броят на пациентите с доброкачествени образувания в хипофаринкса – 484 (65%). Според получените резултати това са предимно пациентите постъпващи за оперативно лечение в клиниката. В тази група влизат основно преканцерозите на ларинкса, от които при 1/8 наблюдавахме малигнена трансформация.

От представените графики се вижда, че движението на броя на пациентите за изследвания 10 годишен период има вълнов характер.

Колебанията на доброкачествените тумори в групата на хипофаринкса са от 38% до 86%, а колебанията на злокачествените тумори в групата на хипофаринкса са от 2% до 16%.

Броят на пациентите с доброкачествени тумори на мезофаринкса варира от 4% до 35%, а на назофаринкса от 8% до 19%.

Получените данни показват, че доброкачествените тумори (от 4% до 35%) се наблюдават значително по-често от злокачествените тумори на ларинкса (от 8% до 19%).

Доброкачествените, предракови и ракови лезии на ларинкса и хипофаринкса за изследвания период от 10 години сме разгледали по години.

През **1999г.** в Клиниката бяха взети 60 биопсии. В 31 случая патохистологично беше доказан папилом без епителни промени. В рамките на 6 месеца при двама души процеса малигнизира. Ювенилен тип папилом не беше доказан. С кератоза бяха 4 болни, с паракератоза 5 болни, с хиперкератоза 3 болни. С хиперплазия 5 души, метаплазия 1 болен. При 2 болни имахме епителна дисплазия без да е посочена степента на дисплазия. С лекостепенна дисплазия бяха 6 болни, а с умерена дисплазия - 10 болни, от които при 4 болни процеса малигнизира. С тежка епителна дисплазия бяха 2 болни. При 9 болни имахме комбинирана лезия.

През **2000г.** в Клиниката бяха взети 37 биопсии. В 21 случая патохистологично бяха доказани 21 случая с плоскоклетъчен папилом. Нямахме случаи с Ювенилен плоскоклетъчен папилом. С кератоза бяха 5 болни, а с хиперплазия - 4 болни. С лекостепенна дисплазия бяха 4 болни, със средностепенна дисплазия - 5 болни. При 1 болен не беше посочена степента на дисплазия. Нямахме случаи с малигнизация на процеса. При 3 болни лезиите бяха комбинирани.

През **2001г.** в Клиниката бяха взети 53 биопсии. В 28 случая патохистологично беше доказан папилом. С кератоза бяха 5 болни, а с хиперплазия - 4 болни. С лекостепенна дисплазия бяха 6 болни, със средностепенна дисплазия 10 болни, а с тежка степен на дисплазия бяха 4 болни, от които при два случая процеса малигнизира в рамките на 3 месеца. При 6 болни имаше комбинирана лезия. С Ювенилна папиломатоза бяха 2 болни.

През **2002г.** в Клиниката бяха взети 50 биопсии. С плоскоклетъчен папилом бяха 25 болни, при 1 болен от тази група процеса малигнизира. С Ювенилна папиломатоза беше 1 болен. С кератоза бяха 10 болни, с паракератоза 2 болни, с хиперкератоза 5 болни, с хиперплазия 1 болен. С лекостепенна дисплазия бяха 6 болни, с умерена дисплазия 5 болни, с тежка дисплазия 1 болен. При 5 болни имахме комбинирани лезии.

През **2003г.** в Клиниката бяха взети 56 биопсии. В 28 случая патохистологично беше доказан папилом, от тази група при 1 болен процеса малигнизира. С Ювенилен тип папилом бяха 6 болни. С паракератоза бяха 4 болни, с хиперкератоза 4 болни, с диккератоза 1 болен. С лекостепенна дисплазия бяха 3 болни, с умерена дисплазия 10 болни, а с тежка степен на дисплазия 2 болни. С хиперплазия беше 1 болен, който по-късно малигнизира. При 7 болни имахме кератоза с различна степен на дисплазия.

През **2004г.** в Клиниката бяха взети 72 биопсии. В 45 случая патохистологично беше доказан папилом без епителна пролиферация. От тази група при 2 болни процеса малигнизира. С Ювенилен тип папиломатоза бяха 7 болни. С кератоза бяха 7 болни, с хиперкератоза 6 болни, с хиперплазия 1 болен. С лекостепенна дисплазия беше 1 болен, с тежка степен на дисплазия 6 болни. При 3 болни патохистологично беше доказан карцином, развил се на базата на папилом. При 4 болни имаше повече от една лезия едновременно.

През **2005г.** в Клиниката бяха взети 64 биопсии. В 23 случая патохистологично беше доказан плоскоклетъчен папилом. С Ювенилна папиломатоза бяха 10 болни. С кератоза бяха 6 болни, с хиперкератоза също 6 болни. С лекостепенна дисплазия бяха 3 болни, с умерена дисплазия 9 болни, с тежкостепенна дисплазия 7 болни. При 4 болни, които бяха с тежка дисплазия, процеса малигнизира в рамките на 2 - 6 месеца. При 5 болни патохистологично беше доказан карцином, развил се на базата на папилом. При 5 болни имаше повече от една лезия едновременно.

През **2006г.** в Клиниката бяха взети 99 биопсии. В 45 случая патохистологично беше доказан плоскоклетъчен папилом. С Ювенилна папиломатоза бяха 19 болни. С кератоза бяха 13 болни, с паракератоза 2 болни, с хиперкератоза 4 болни. С лекостепенна дисплазия бяха 7 болни, с умерена дисплазия 6 болни, с тежкостепенна дисплазия 7 болни. При 4 болни, които бяха с тежка дисплазия, процеса малигнизира в рамките на 2 - 6 месеца. При 7 болни патохистологично беше доказан карцином, развил се на базата на папилом. При 11 болни имаше повече от една лезия едновременно.

През **2007г.** в Клиниката бяха взети 76 биопсии. В 38 случая патохистологично беше доказан плоскоклетъчен папилом. С Ювенилна папиломатоза бяха 16 болни. С кератоза бяха 9 болни, с паракератоза 1 болен, с хиперкератоза 6 болни. С лекостепенна дисплазия бяха 3 болни, с умерена дисплазия 1 болен, който в последствие малигнизира, с тежкостепенна дисплазия бяха 2 болни. При 1 болен патохистологично беше доказан карцином, развил се на базата на папилом. При 2 болни имаше повече от една лезия едновременно.

През **2008г.** в Клиниката бяха взети 79 биопсии. В 43 случая патохистологично беше доказан плоскоклетъчен папилом. С Ювенилна папиломатоза бяха 16 болни. С кератоза бяха 5 болни, с паракератоза 2

болни, с хиперкератоза 6 болни, с хиперплазия беше 1 болен. С лекостепенна дисплазия беше 1 болен, с умерена дисплазия 4 болни, с тежкостепенна дисплазия 3 болни, от които при 1 процеса малигнизира. При 2 болни патохистологично беше доказан карцином, развил се на базата на папилом. При 4 болни имаше повече от една лезия едновременно.

През **2009г.** в Клиниката бяха взети 93 биопсии. В 46 случая патохистологично беше доказан плоскоклетъчен папилом, при 2 болни процеса малигнизира. С Ювенилна папиломатоза бяха 19 болни и от тази група при 2 болни процеса малигнизира. С кератоза бяха 4 болни, с хиперкератоза 9 болни, при 2 болни процеса малигнизира. С умерена дисплазия бяха 3 болни, с тежкостепенна дисплазия 5 болни, от които при 3 болни процеса малигнизира. При 6 болни патохистологично беше доказан карцином, развил се на базата на папилом. При 1 болен имаше повече от една лезия едновременно.

Можем да обобщим, след като прегледахме ретроспективно биопсиите на всички пациенти претърпяли хирургична интервенция в нашата Клиника при които е диагностициран патохистологично папилом. От 739 биопсии 543 (73%) биопсии бяха общо в хипофарингеалната група(ларинкс и хипофаринкс), от тях 484 (65%) бяха доброкачествени, а 59 (8%) биопсии бяха злокачествени.(фиг.4.1)

Верукозният карцином е хистологичен вариант на добре диференциран плоскоклетъчен карцином, който представлява около 1 - 4% от всички случаи на ларингеален рак. Тези лезии рядко причиняват дълбока инвазия или метастази в шийните лимфни възли, както и далечни метастази. Сред етиологичните фактори са тютюнопушенето и лошата орална хигиена. Последните изследвания предлагат HPV инфекцията като етиологичен фактор при ларингеален рак.

Целта на следващото ни изследване е да определим честотата, морфологичната оценка на верукозния карцином и наличието на HPV инфекция при пациенти, с верукозен карцином на ларинкса, лекувани в Отделението по оториноларингология в периода 1999 - 2009 год. Броя на злокачествените случаи в групата на хипофарингеалните е 59 (10.9%) от 543 пациента, от които при 5 (8.5%) от 59 пациента, беше патохистологично доказан верукозен карцином, при 4 (6.8%) мъже и една жена (1.7%). Установихме, че са ниско рискови типове – HPV 6, 11. Хистологичната оценка, както и молекулната, може да изиграе важна роля при клиничната и диагностичната преценка с цел да се направи правилна туморна класификация и да се вземе решение за най-ефективно лечение.

Изучаването на хистопатогенезата на HPV-асоциираните заболявания, потвърждава, че за да има ефективен инфекциозен процес, вирусът трябва да инфектира базалната клетка. Типичните хистологични промени на доброкачествените папиломни лезии включват задебеляване на *stratum spinosum* (акантоза), *stratum granulosum*(паракератоза) и *stratum corneum* (хиперкератоза).

Преходът през дисплазия на епитела към карцином е постепенен и сравнително бавен. Понякога обаче може да се наблюдава бързо прогресиране към карцином без междинни стадии, както наблюдавахме при не-голям брой случаи.(фиг.4.1)

Е6 и Е7 гените на човешкия папиломавирус тип 16 (HPV16) кодират онкопротеини. Потискането на Е6 и Е7 онкогени води до индуциране на апоптоза в HPV16-позитивни клетъчни линии на орофарингеален плоскоклетъчен рак. (163)

Отделните етапи на HPV канцерогенезата могат да се обобщят по следния начин:

- Персистиране на HPV (особено високорисковите и агресивните HPV форми)

- Дисрегулация на E6 и E7 – важна роля в процесите на малигнена трансформация. (Turek et al. 1994)
- Генетични изменения. Генетичната нестабилност води до активиране на онкогени и инактивиране на туморосупресорните гени.
- Малигнена трансформация и инвазивност.



Графика 4_1 съдържа същите резултати, като графика 4. За графика 4_1 само съм променила скалата за процентите (диапазона е от 0 до 30%) – това е удобно, за да се илюстрира по-добре разликите в малките относителни дялове.

Ние установихме, че 134 (25%) от 543 пациенти за период от 10 години имаха паракератозни, дискератозни и хиперкератозни изменения. С хиперплазия и метаплазия бяха 17 (3%) пациенти. С лекостепенна дисплазия бяха 40 (7%) пациенти, с умерена, средностепенна дисплазия 65 (12%) пациенти и с тежка епителна дисплазия 36 (7 %) пациенти. С Ювенилен тип папилом бяха диагностицирани 96 (18%) пациенти. Папиломи без епителни промени бяха най-много диагностицирани - 373 (69 %) пациенти.

На базата на тези данни, ние отделихме, червената папиломатоза на ларинкса, протичаща по-типа на Ювенилната като отделно заболяване. Именно тази група с Ювенилен тип папиломатоза (18%), доказахме, че протича като отделно заболяване, защото се явява в 4-та и 5-та декада при пациенти, които никога не са боледували до момента.

Папиломите на ларинкса включват единични ларингеални папиломи и рекурентна респираторна папиломатоза. Това проучване изследва честотата на малигнена трансформация и оценява възможните рискови фактори за ларингеални папиломи. Двадесет и шест последователни случая на пациенти с ларингеални папиломи се изследват проспективно в продължение на 5 години, като всеки пациент се преглежда периодично на интервали от 3 до 6 месеца. При първото посещение се попълва подробна анамнеза. Всичките са асоциирани с HPV - 6 или HPV - 11, или комбинация от двете. Малигнената трансформация при тази група пациенти не показва корелация със следните фактори, пол, анамнеза за тютюнопушене, анамнеза за употреба на алкохол, фамилна обремененост за ларингеален карцином или типа на ларингеалните папиломи. Ларингеалните папиломи с умерена до тежка дисплазия бяха единственият значителен рисков фактор за малигнена трансформация ($P < 0.05$). Относително високата честота на малигнена трансформация на ларингеални папиломи се забелязва при пациенти с дисплазия. Пациенти с тежки епителни дисплазии изискват по-често проследяване във възстановителния период и могат да имат полза от анти - HPV ваксиниране, което започнахме да прилагаме. (77)

Сравнителен анализ на най-често прилаганите у нас оперативни лечебни методи и показания за тяхното приложение. Допълнителни медикаментозни методи за лечение и оценка на тяхната ефективност.

Хирургичният метод остава главен за лечение на папиломите. Хирургичното лечение има за цел да отстрани напълно папиломите. При ларингеалната папиломатоза цели да осигури свободен дихателен път, да запази гласовата функция, като същевременно предпазва от сраствания.

Включва класическа микроларингохирургия (МЛХ) и лазерна микроларингохирургия. (26) Извършва се с микроинструменти на Kleinsasser (cold steel). При класическия метод има по-обилно кървене в сравнение с лазера, но няма опасност от изгаряне на здрави тъкани с последващо развитие на сраствания и трайно увреждане на гласа (187). Класическата МЛХ е по-подходяща при отстраняване на големи папиломи, докато лазерът позволява по-прецизно отстраняване на малките папиломи. (26) МЛХ позволява да се вземе материал за хистологично и вирусологично изследване. Предимствата на лазер хирургията са липса на кръвотечение, което се дължи на финната хемостаза чрез дефокусиран лъч.

Лазерът позволява по-прецизен контрол, липсва или има значително по-малко болка в следоперативния период и се съпровожда с минимален следоперативен оток. Поради тези предимства 95% от оториноларинголозите в САЩ предпочитат лазера пред класическата МЛХ. (56, 123, 124) Нашият опит показва рязко намаляване на рецидивите, а периодите на ремисия се увеличиха значително. При 7 болни с чести рецидиви от 5 години нямат оперативна интервенция. Лазерната микрохирургия се извършва под обща интубационна анестезия със защитена от лазерния лъч тръба. Такъв вид анестезия предпочитат 46% от хирурзите в САЩ. (58) Ние използваме за анестезия интермитиращо позитивно налягане, а при локализация на папиломите в задна комисура, при която интубационната тръба пречи на видимостта, техниката на джет вентилацията. Лазерната МЛХ води до поява на редица усложнения, според американски автори до 36% от болните. (26). Най-често се

наблюдават синехии в предна комисура, следвани от такива в задна комисура, супраглотиса и пълна цикатрициална атрезия на ларинкса (51, 148, 168, 173, 214). Ние наблюдавахме по-често усложнения при папиломатози с агресивен ход. При някои болни за избягване на синехии ние остранявахме поетапно папиломите в предна комисура от двете ларингеални половини. Обръща се внимание и на опасността от разпространение на инфекция чрез изпаренията на обработените с лазер папиломи (100). Ние нямаме съобщение за заразяване на операционния персонал, но препоръчваме при работа с лазер - СО да се използват микропорести маски или специални предпазни облекла.

Допълнителни методи на лечение (адювантна терапия)

Критериите за включване на адювантна терапия са повече от 4 хирургични интервенции годишно, бързо нарастване с обструкция на дихателните пътища. (58, 187)

Алфа-интерферонът е най-широко прилаганият препарат за адювантна терапия на ларингеалната папиломатоза (56, 92, 113). Интерферонът потиска синтеза на вирусните протеини, има доказано цитостатично и цитокинетично действие. Интерфероните са мощни активатори на НК - клетките и макрофагите.

Много автори съобщават за намаление размера на папиломите при лечение с интерферон. (85, 128) Добри резултати при 75% - 85% от болните съобщават и редица други автори. (20, 100, 120, 139, 221) Една част от тях сравняват лечението само с интерферон и в комбинация лазер и интерферон. Незадоволителен ефект може да има при недостатъчна дозировка и продължителност на лечението. (139) За необходимостта от продължително приложение съобщават други автори. (24, 74) Правени са проучвания за връзката между резултатите от интерфероновото лечение и типа на HPV, изолиран от папиломите. Пациенти с HPV - 11 показват по-

слаб резултат от лечението с интерферон (14%), отколкото тези с HPV – 6 (64%). (75) Има автори, които лекуват чрез локално аплициране на алфа-интерферон. Те считат, че локалното приложение на интерферона дава много добри резултати, като се избягват страничните ефекти при системното му приложение. (211) Страничните ефекти при лечението с алфа-интерферон се разделят на две категории. (58) Остри реакции, повишена температура, грипopodobни симптоми, втрисане, миалгия и главоболие. Хронични реакции и повишено ниво на трансаминазите, гастроинтестинални оплаквания, левкопения и тромбоцитопения. Може да има още обриви, сърбеж и алоpecia. (24,26) Въпреки наличието на странични явления те много рядко стават причина за прекъсване на лечението с интерферон.

Приложихме парентерално алфа-интерферон по схема. Инжекциите се прилагат подкожно или мускулно в доза от 3 милиона единици. Първия месец-три пъти седмично, втория месец-един път седмично. Тази схема на лечение прилагаме два пъти годишно. При много агресивни форми прилагаме три пъти годишно, а при единични случаи през месец.

При инвертния папилом, папиломатозата е изявена само в дермалния слой, лезиите са плоски. HPV типът също допринася за различния вид на лезиите. Инвертният папилом е епителна неоплазма на латералната назална стена, съседна на синусите, и се характеризира с изразена тенденция към рецидивирание и значителна асоциация с карцином. В това ретроспективно изследване представяме 95 (13%) случая, лекувани в нашето отделение в периода от 1999 до 2009г. Целта е да се сравнят нашите резултати с резултатите на други автори, по-специално по отношение на хирургичното лечение. Съотношението мъже: жени при тези пациенти е 2:1. Бяха диагностицирани 65 (68.4%) мъже и 30 (32%) жени от общо 95 пациента. Възрастта на повечето пациенти е в 6 - то и 7 - то десетилетие. Хирургичен подход е използван при повечето случаи като

избор на лечение. Доброкачествените лезии са при 90 (12%) пациента от групата с назофарингеална локализация. Общата честота на рецидивирание е ниска, като само 5 (1%) случая са асоциирани с карцином, при 4 (80%) мъже и 1 (20%) жена от общо 5 пациенти. Бяха диагностицирани 2 (3%) случая с карцинома през 2004г. и 3 (3%) случая през 2006г. С ангажиране на околоносните синуси бяха 17 (18%) мъже и 5 (5%) жени от общо 95 пациенти.

Целта на тази разработка е да се оценят нашите резултати в лечението на назалният инвертен папилом. Използван е ретроспективен анализ. Между 1999 и 2009 лекувахме 95 пациенти с назален инвертен папилом. Всички пациенти преминаха назална хирургия под обща анестезия. Нито един от инвертните папиломи не се простираше извън околоносните синуси. Някои тъканни проби бяха изследвани с PCR и хибридизация *in situ* за установяване на генетични последователности от човешки папиломавирус. Изследваната група се състоеше от 65 мъже и 30 жени на средна възраст 62 години (в интервал от 10 години). Десет от пациентите (11%) от 95 пациенти, вече бяха претърпели назална хирургия. Средният период на проследяване е 5 години (в интервал от 2 до 8 години). Нито един от пациентите не се е представил с билатерално назално засягане или синхронен карцином. Осем пациенти (8%) са претърпели допълнителна хирургична намеса (две максилотомии по Denker, четири сублабиални интервенции с достъп тип Калдуел - Люк и две медиофациални резекции). Не са наблюдавани хирургически усложнения. Пет от пациентите (5%) са развили рецидив на основното заболяване, съответно на 2-рата, 3-тата, 4-тата и 6-тата година след хирургичната намеса и отново са претърпели хирургическа интервенция.

Съгласно литературата и нашия собствен опит смятаме, че първоначалната хирургична намеса на първични и рецидивиращи

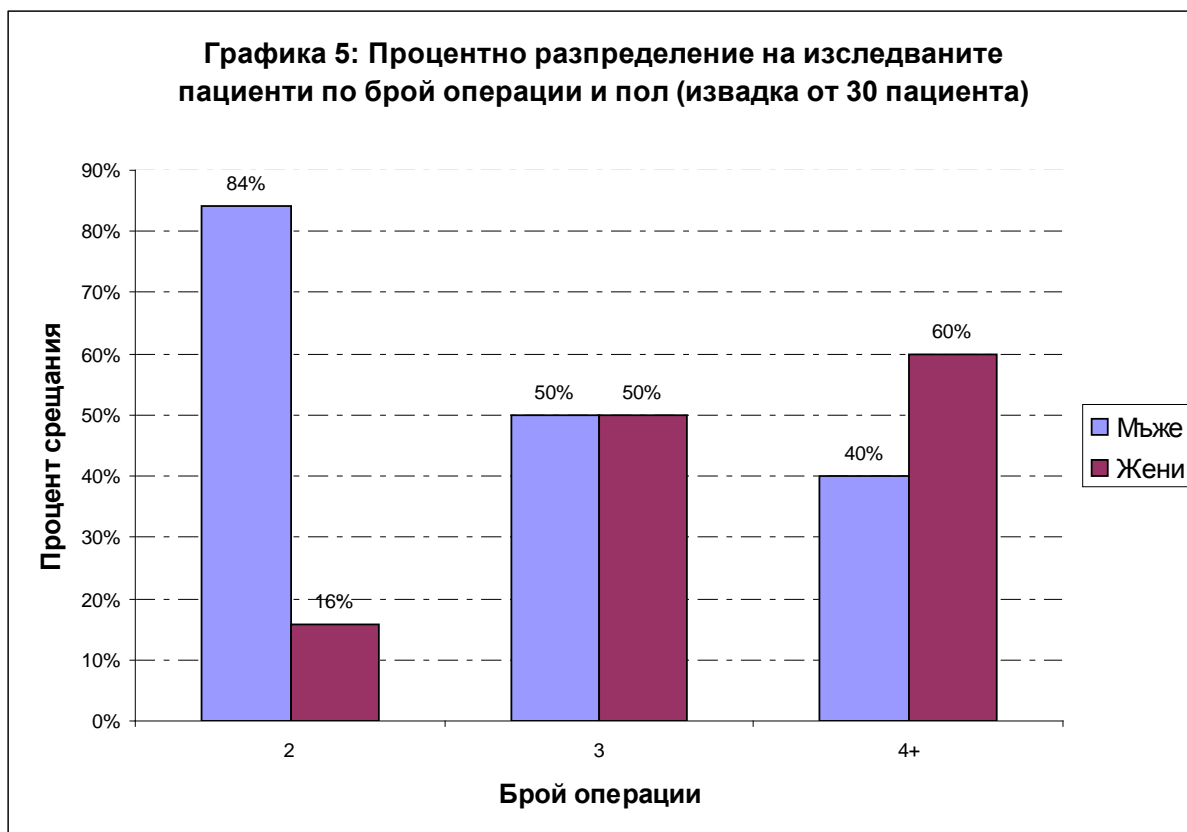
инвертни папиломи, ограничени в носната кухина и околоносните синуси, трябва да бъде по възможност ендоскопска синусна хирургия.

На табл. 5 и графика 5 са показани резултатите на извадка от 30 пациента, според броя на операциите и пола. Най-общо разделихме пациентите в три групи, според най-често срещания брой операции. Най-много пациенти имахме с две операции. В тази група влизат пациенти с предракови лезии. При нея има съществена разлика между броя на операциите и пола на пациента. В другите две групи няма съществена разлика между броя на операциите и пола, защото в тези групи, влизат пациенти с папиломимни лезии от Ювенилен тип. В последните две групи боледуват, както мъже така и жени. Вижда се леко завишаване на жените в групата с повече от 4 оперативни интервенции.

Таблица 5: Брой операции по пол

Брой операции	Пол		Общо	
	Мъж	Жена		
2	Брой	16	3	19
	% от операциите	84.2%	15.8%	100.0%
3	Брой	3	3	6
	% от операциите	50.0%	50.0%	100.0%
4+	Брой	2	3	5
	% от операциите	40.0%	60.0%	100.0%
Общо	Брой	21	9	30
	% от броя операции	70.0%	30.0%	100.0%
p*		0.068		

* Емпирично ниво на статистическа значимост (Fisher exact chi-square test)



Броят на операциите не е свързан с пола ($p > 0.05$). Изследвани са 30 пациенти. Оперативното лечение е проведено при 21 (70%) от мъжете и 9 (30%) от жените.

При първата група с две операции се включват група пациенти основно с предракови лезии. От тях бяха диагностицирани 16 (84%) мъже и 3 (15.8%) жени.

Във втората група с три операции - 3 (50%) мъже и 3 (50%) жени - са предимно пациенти с папиломатозни лезии от Ювенилен тип.

При третата група са пациенти с повече от 4 оперативни интервенции. Това са 2 (40%) мъже и 3 (60%) жени. Това са най-честите пациенти с Ювенилен тип папиломатоза. При някои от тях броя на операциите достигат до 15 - 30, в единични случаи дори до 200 оперативни интервенции. Те също могат да протичат с кератози и тежки епителни дисплазии.

Създадохме база с данни за изследвани пациенти с рекурентната респираторна папиломатоза (RRP). Данните, бяха записани за всеки пациент, включваха епидемиологични фактори, тип HPV, клинично протичане, степен на тежестта на заболяването при всяка хирургична интервенция и честота на хирургичните интервенции. Изследването показва, че пациентите с HPV тип 11 (HPV - 11) при поставянето на диагнозата бяха с по-висок риск за по-агресивен и по-продължителен ход на заболяването. При първото ендоскопско обработване след МЛХ се вземаше тъканна проба за биопсия и се изследваше за HPV тип с помощта на PCR и хибридизация *in situ*. Честотата на ендоскопските оперативни процедури се записваха за всеки пациент. Информацията в базата данни се анализираха, за да се идентифицират статистически значими връзки между степента на заболяването и/или HPV типа, възрастта на пациента и подобрени епидемиологични фактори. Изследването може да представлява първия проспективен анализ на голяма група, засегната от RRP. От общо 282 диагностицирани, 86 пациенти в изследването преминаха HPV типизиране за периода от 2005 - 2009г. Пациентите, инфектирани с HPV - 11, имаха значително по-голяма вероятност за по-висока оценка на тежестта на заболяването, изискваха по-чести хирургични интервенции и се нуждаеха от допълнителна терапия за контролиране на прогресирането на заболяването. Освен това, пациентите с HPV - 11 RRP с екстларингеална локализация имаха значително по-голяма вероятност да малигнизират, а също така пациентите с HPV - 11 имаха нужда и от трахеотомия. Тези пациенти имаха значително по-високи оценки за тежест на заболяването, по-висока честота на хирургичните интервенции и по-голяма вероятност да се нуждаят от допълнителна терапия. Статистически анализ на връзките между епидемиологичните фактори, типа HPV и клиничния ход разкрива, че пациентите с HPV - 11 при поставянето на диагноза RRP са склонни да развият по-агресивно заболяване, което се

посочва от по-високите оценки за тежест на заболяването при ендоскопски процедури, по-честите оперативни намеси на година, по-голямата необходимост от допълнителна терапия. (77)

Основната ни задача е да се демонстрира, че човешкият папиломавирус (HPV) тип 11 е агресивен вирус, който играе значителна роля при развитието на ларингеален рак при пациенти с анамнеза за рекурентна респираторна папиломатоза (RRP). Известно е, че това се дължи на молекулярния механизъм, лежащ в основата на малигнената трансформация на RRP в инвазивен плоскоклетъчен карцином. HPV тип 6 и 11 се смятат за „ниско - рискови” вируси и не се асоциират с генитални ракови образувания, както HPV типове 16 и 18. Нашите данни, обаче, показват че HPV тип 11 е агресивен вирус при ларингеален папилом, който трябва да се следи внимателно при пациенти с RRP, защото ексраларингеални форми почти винаги малигнизират.

Опитахме се да потърсим връзката между HPV и предраковите и раковите лезии в областта на устна кухина, мезофаринкс, ларинкс и хипофаринкса. Изследвахме наличието на човешки папиломавирус (HPV) при 38 орални (хиперплазии) и 16 ларингеални лезии (епителна хиперплазия, карцином *in situ* и карциноми) като използвахме полимеразно - верижна реакция (PCR). От 40 оралните биопсии не доказахме високорисков HPV тип, въпреки че използвахме чувствителни техники. Само един от 16 случая, карцином *in situ*, е позитивен (6.3%). При ларингеалните дисплазии и карциноми 3 от 16 случая са HPV позитивни. Тази честота (19%) се потвърждава и от повечето останали изследвания в тази област.

Наложи се да изследваме група пациенти извън основното статистическо проучване, защото патохистологично не доказахме карциноми в мезофаринкса, развили се на базата на високорисков папилом (взети 101 биопсии за период от 10 години). От 2005 - 2009

имахме общо 82 пациента. От тях типизирахме 15 (38%), от които 5 (33%) мъже и 10 (67%) жени. Те бяха част от общо 82 пациента за 5 годишен период, откакто провеждаме типизация на HPV инфекцията. При тях открихме нискорисков тип HPV инфекция. Това ни накара да изследваме група пациенти при които патохистологично в Клиниката е доказан карцином на езика и/или на тонзилите. Четиридесет и две проби от пациенти с орофарингеален (на тонзилата и/или на езика) плоскоклетъчен карцином (SCC) се изследваха за наличие на HPV - 16 чрез хибридизация in situ и чрез имунохистохимични методи. 31% от случаите са HPV-позитивни, което корелира с докладваното разпространение за целия свят.

Направихме преглед на досега известните данни за статуса и значението на човешкия папиломавирус (HPV) при тонзиларен рак. Досегашните данни показват, че приблизително половината от всички тонзиларни ракови образувания са HPV-позитивни. Освен това, пациентите с HPV-позитивен рак имат по-нисък риск от рецидив и имат по-голяма преживяемост в сравнение с пациентите с HPV-негативен рак на тонзилите. По-голямата преживяемост не зависи от това, че HPV-позитивният тонзиларен рак е по-чувствителен на радиотерапия. Най-общо, обаче, HPV-позитивният рак предизвиква по-малка генетична нестабилност, поради което има по-малка степен на анеуплоидия и по-малко хромозомни аберации в сравнение с HPV-негативния рак на тонзилите. (45)

В заключение можем да обобщиме, че пациентите с HPV-позитивни тумори могат да имат предимство по отношение на преживяемостта спрямо пациенти с HPV-негативни тумори. Факт е, че HPV-позитивните тумори са чувствителни на облъчване. (77)

На табл. 6 са показани резултатите на извадка от 59 пациента, според клиничната диагноза, сравнили сме група пациенти с папиломи в

ларинкса, спрямо група пациенти с папиломи в устната кухина. Показана е съществена разлика във връзка с по-често срещаната клинична диагноза.

Таблица 6: Разпределение по Клинична диагноза (59 изследвани пациента)

Клинична диагноза	Брой	Процент	Валиден процент (само валидни)	p (1)	p(2)
Валидни					
Papillomatosis laryngis	40	68%	73%	0.0000	
Papilloma mesopharyngis	15	25%	27%	0.0000	0.0010
Общо валидни	55	93%	100%		
Липсващи	4	7%	0%		
Общо	59	100%	0%		

(1) Емпирични нива на статистическа значимост на относителен дял - маркирани в червено са статистически значими резултати (риск за грешка от първи род 5%)

(2) Емпирични нива на статистическа значимост на разлика между относителни дялове - маркирани в червено са статистически значими резултати (риск за грешка от първи род 5%)

Извод:

- И двете наблюдавани нива са значимо различни от нула по процент срещания (1)
- Разликата между тях е статистически значима, като Laryngis е по-често срещаната клинична диагноза (2)

Разпределението на изследваните по клинична диагноза показва статистическа значимост ($p < 0.05$), може да се направи заключението, че по-честата срещана е ларингеалната патология спрямо тази в устната кухина.

От изследваните 59 пациенти 40 (68%) пациента бяха с ларингеална патология, спрямо 15 (25%) в устната кухина.

В повечето международни учебници, класификацията на доброкачествените лезии се разглежда в ларинкс (RRR) и устна кухина, а предраковите лезии се групират в назофаринкс, мезофаринкс и хипофаринкс.

На табл. 7 са показани резултатите на 86 пациенти от извадката, които са вирусологично типизирани. Според проучените резултати най-общо разделихме в четири групи според типа HPV вирус. Обработката дава описателен анализ за брой срещания за всяка група.

Таблица 7: Разпределение по Вирусологична диагноза (86 изследвани пациента)

Вирусологична диагноза	Брой	Процент	Валиден		Коментар р(2)		
			процент (само валидни)	р(1)			
Валидни	HPV 6	37	43%	54%	0.0000	0.0000	HPV 6 спрямо HPV 6+11
	HPV 6+11	8	9%	12%	0.0005	0.0142	HPV 6 спрямо HPV 11
	HPV 11	20	23%	29%	0.0000	0.0000	HPV 6 спрямо Други
	Други	3	3%	4%	0.4312	0.0270	HPV 6+11 спрямо HPV 11
	Общо валидни	68	79%	100%		0.1620	HPV 6+11 спрямо Други
Липсващи	18	21%			0.0008	HPV 11 спрямо Други	
Общо	86	100%					

(1) Емпирични нива на статистическа значимост на относителен дял - маркирани в червено са статистически значими резултати (риск за грешка от първи род 5%)

(2) Емпирични нива на статистическа значимост на разлика между относителни дялове - маркирани в червено са статистически значими резултати (риск за грешка от първи род 5%)

Извод:

- Трите най-често срещани нива са значимо различни от нула по процент срещания, докато за най-рядко срещаното (Други) данните са малко за да направим силен извод относно процентното му ниво, т. е. Други е статистически незначим относителен дял от 4% - (1)

- Разликата между почти всички комбинации от различни два наблюдавани варианта на вирусологичната диагноза е статистически значима, като единствено изключение е статистическата незначимост между разликата в относителните дялове на проявление на “HPV6+11” и “Други” - (2).

- Най - често се среща HPV 6, следва HPV11 и HPV 6+11, а както бе отбелязано по - горе, данните не позволяват извод относно процентното срещане на Други.

Разпределението на пациентите според Вирусологична диагноза, показва статистическа значимост ($p < 0.05$), като най-често се среща HPV 6, следва HPV 11 и HPV 6 и 11.

Наблюдава се единствено изключение на статистическа значимост между разликата в онкосителните дялове на HPV 6 и 11 и случаите с други тип HPV инфекция

Получените резултати кореспондират с показаната тенденция и резултате на редица автори за ролята на HPV 6 и HPV 11 за появата и развитието на туморните заболявания на ларинкса.

Бяха представени доказателства, предполагащи, че инфекцията с папиломавирус е от значение за патогенезата на тумори в областта на главата и шията. Следващото изследване включва скрининг на пациенти с ларингеални папиломи за инфекция с папиломавирус чрез PCR и имунохистохимични методи. Изследваха се проби от 86 пациенти. При всички пациенти с ларингеална папиломатоза се установи човешки папиломавирус (HPV) типове 6 и 11. При 37 (43%) се доказва HPV 6, при 20 (23%) се доказва по - агресивния тип HPV 11. Смесена HPV инфекция с 2 - 3 типа се разкри при 8 (9%) от 68 (79%) HPV - позитивни пациенти, а 18 (21%) бяха HPV негативни пациенти.

На табл. 8 и графика 6 са показани резултатите получени при сравняване на извадка от 55 пациента по клинична диагноза и пол. Установихме, че пола не оказва влияние, когато сравняваме папиломи на ларинкса и папиломи в устната кухина.

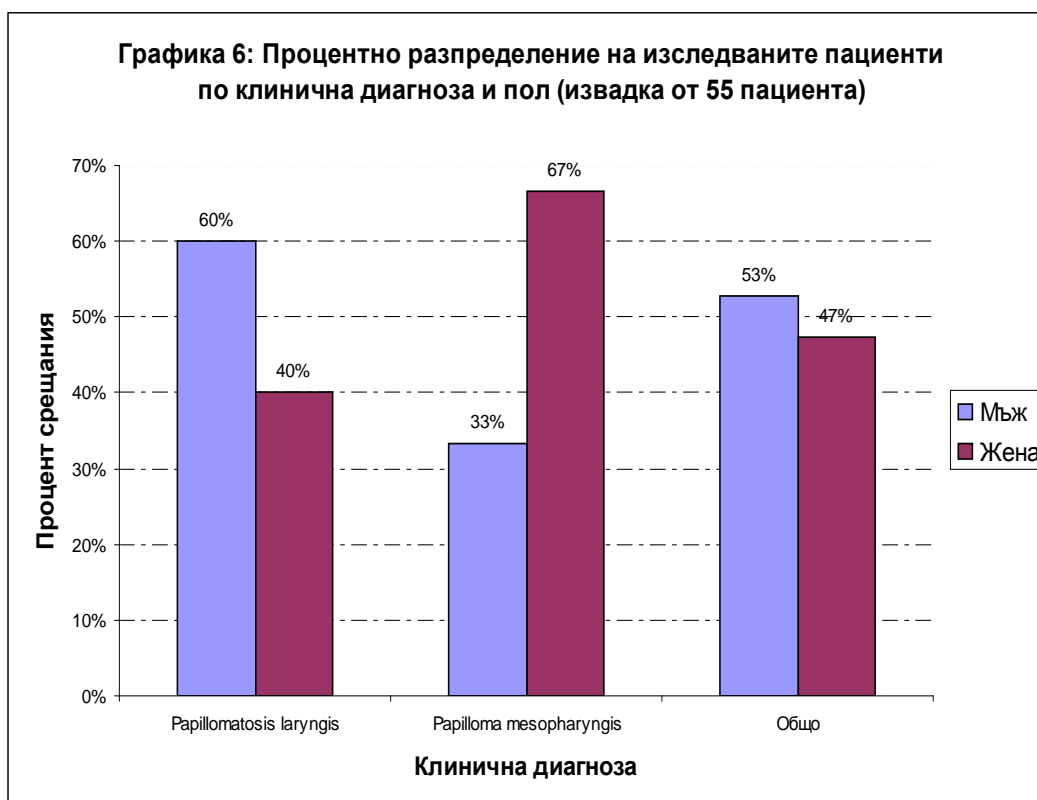
Таблица 8: Клинична диагноза по пол

Клинична диагноза		Пол		Общо
		Мъж	Жена	
Papillomatosis laryngis	Брой	24	16	40
	% от диагнозата	60%	40%	100%
Papilloma mesopharyngis	Брой	5	10	15
	% от диагнозата	33%	67%	100%
Общо	Брой	29	26	55
	% от диагнозата	53%	47%	100%
p*		0.129		

* Емпирично ниво на статистическа значимост (Fisher exact chi-square test)

Извод: На база на събраните данни връзката пол – клинична диагноза не се потвърждава като статистически значима. Въпреки ясно различимото различно натрупване на мъже - жени по двете нива на клинична диагноза, относително малката извадка не позволява да се направи извод за значима връзка пол - клинична диагноза.

Разпределението на пациентите по клинична диагноза и пол не показва статистическа значимост ($p > 0.05$), като по този начин не може да се направи заключение кои диагнози се срещат при мъжете или при жените. Една от причините също е по-малкия брой на изследваните пациенти, но няма автори, които да показват тази зависимост.



Мъжете с папиломи на ларинкса са 24 (60%) спрямо жените 16 (40%) от общо 55 пациента, но мезофарингеалните са по-често при жени 10 (67%), спрямо 5 (33%) при мъже. Като цяло мъжете боледуват по-често (53%), спрямо жените(47%).

На табл. 9 и графика 7 са показани резултатите от извадка на 68 пациента, които са сравнени по вирусологичен тип и пол. Вирусологичните типа са разделени в четири групи в зависимост от най-често срещаните резултати при типизацията на вирусите. Вижда се, че пола не влияе върху типа на HPV инфекция.

Таблица 9: Вирусологична диагноза по пол

Вирусологична диагноза		Пол		Общо
		Мъж	Жена	
HPV 6	Брой	23	14	37
	% от диагнозата	62%	38%	100%
HPV 6+11	Брой	5	3	8
	% от диагнозата	63%	38%	100%
HPV 11	Брой	16	4	20
	% от диагнозата	80%	20%	100%
Други	Брой	1	2	3
	% от диагнозата	33%	67%	100%
Общо	Брой	45	23	68
	% от диагнозата	66%	34%	100%
p*		0.321		

* Емпирично ниво на статистическа значимост (Fisher exact chi-square test)

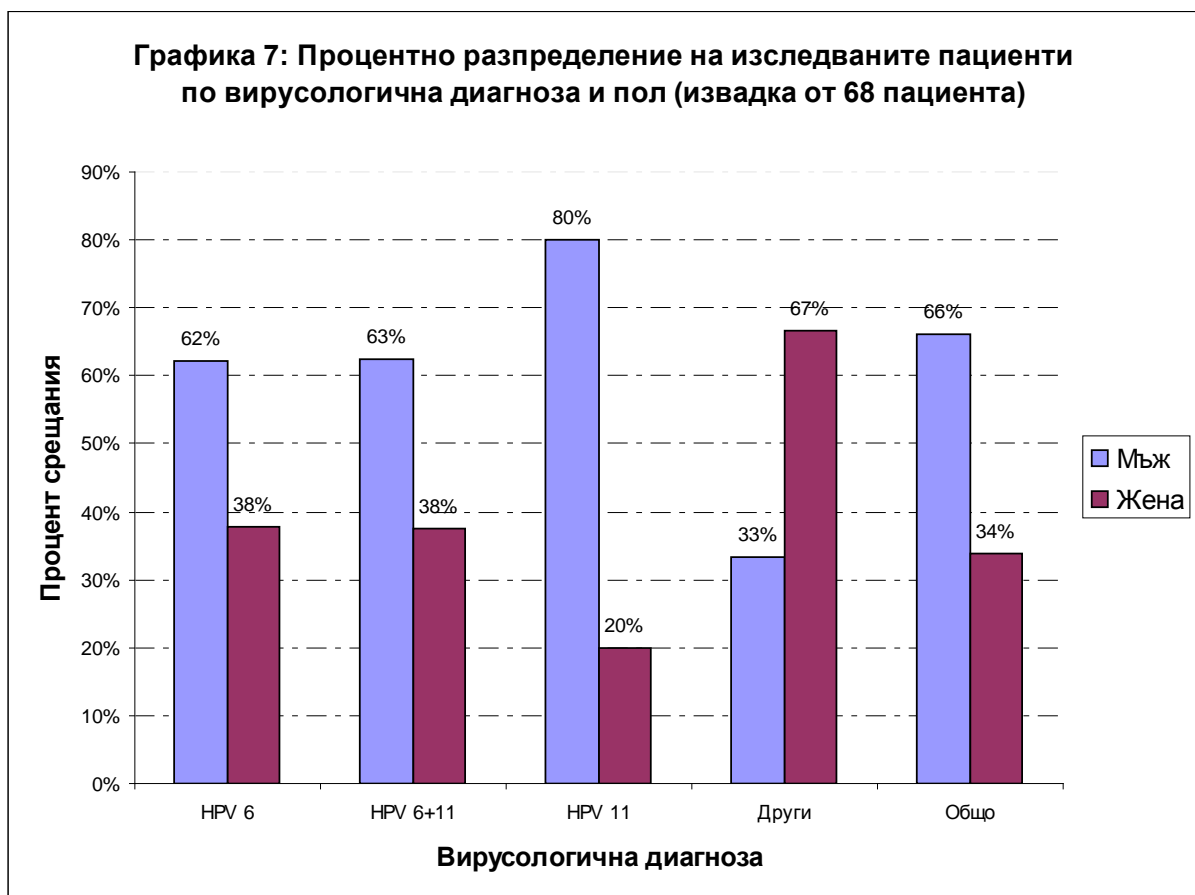
Извод: На база на събраните данни не може да се потвърди статистически значима връзка пол - вирусологична диагноза.

Връзката на вирусологичната диагноза и пола не показва статистически значими различия ($p > 0.05$). По този начин не може да се направи заключение, че определени вирусологични диагнози се наблюдават по-често при мъжете или жените.

Рекурентната ларингеална папиломатоза е хронично заболяване, асоциирано с HPV. Изисква серии от хирургични интервенции за намаляване на обема на папиломите, които водят в дългосрочен план до отслабваща дисфония, ларингеални цикатрикси и рядко до малигнена дегенерация. Широко разпространено е схващането, че туморите асоциирани с HPV - 11 са по-агресивни от HPV - 6 туморите. Но в началото на заболяването е трудно да се прецени клиничния ход, а биологичните медиатори на пролиферацията не са добре проучени.

Направихме ретроспективен преглед на случаите на 68 пациенти, приблизителна честота на хирургичните интервенции и абсолютен брой на извършените хирургични процедури. Извършва се типизиране на HPV. 23

(62%) мъже и 14 (38%) жени са с подтип 6, а 16 (80%) мъже и 4 (20%) жени са с подтип 11. При 5 (63%) мъже и при 3 (38%) жени доказахме HPV 6 и 11. Както се очакваше, пациентите с HPV 11 показват по-агресивен клиничен ход, отколкото при пациентите с HPV 6. Но 38% от пациентите с подтип HPV 6 показват клиничен ход, характерен за по-тежкия подтип 11.



На табл. 10 и графика 8 са показани резултатите на извадка от 34 пациента сравнени по клинична диагноза и възраст.

Таблица 10: Клинична диагноза по години

Клинична диагноза	Средна Възраст	Показател	Години - групирана			Общо
			до 20 г.	21-40 г.	над 40 г.	
Papillomatosis laryngis	31.35	Брой	3	13	4	20
		% от диагнозата	15%	65%	20%	100%
Papilloma mesopharyngis	36.86	Брой	1	8	5	14
		% от диагнозата	7%	57%	36%	100%
Общо	33.62	Брой	4	21	9	34
		% от диагнозата	12%	62%	26%	100%
p*	Fisher exact chi-square test (възрастта е третирана като групирана променлива)					0.5910
	Mann-Whitney U exact test (Индивидуални възрасти - непараметричен тест)					0.1310

* Емпирични нива на статистическа значимост

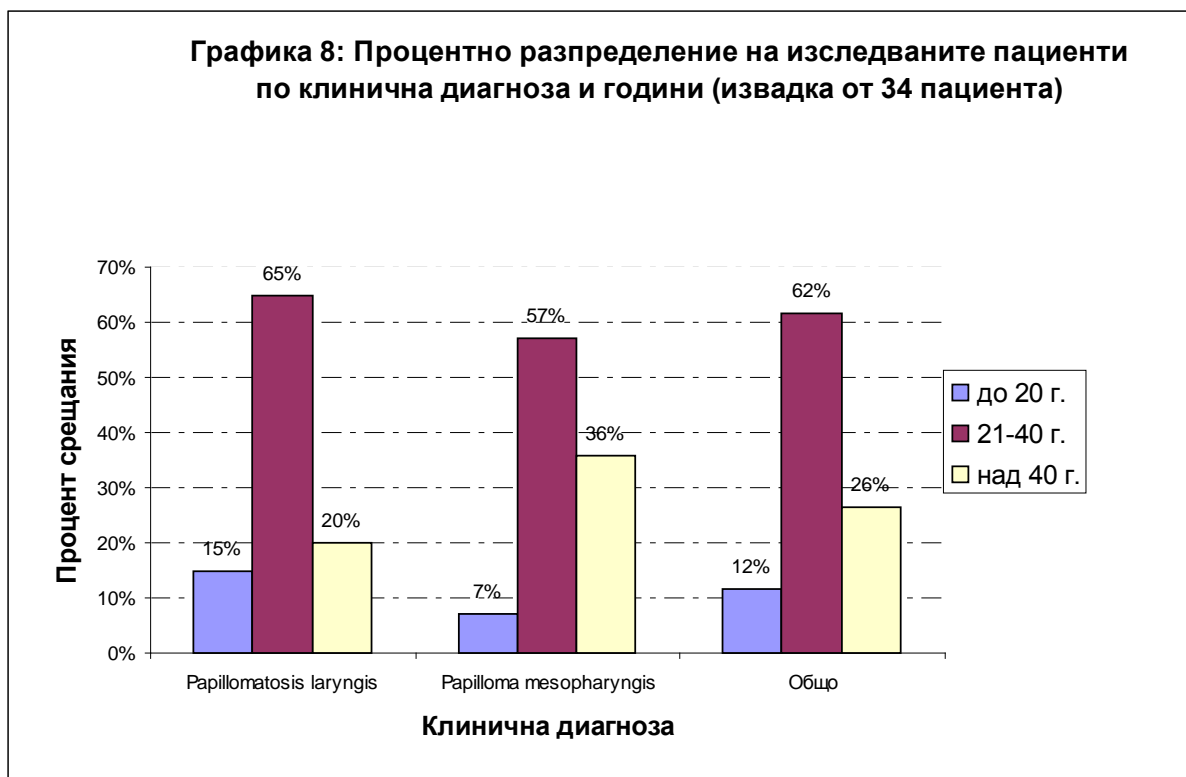
Извод:

- Връзката между Клинична диагноза и годините на пациента (за тези на 18 и повече години) е статистически незначима.
- Горният извод се потвърждава при третирането на възрастта по групи (по-слаб анализ, тъй като се губи често от информацията при групирането), както и използвайки индивидуалните възрастови значения.

Не съществува връзка между клиничната диагноза на изследваните пациенти и тяхната възраст ($p > 0.05$). Емпиричните нива на статистическа значимост са: за теста на Fisher $p = 0.5910$, а при теста на Mann - Whitney $p = 0.1310$.

Тези данни дават основание да направим извода, че диагнозите свързани папиломи в ларинкса и мезофаринкса се наблюдават във всички възрастови групи, които разгледахме над 18 годишна възраст. Най-голяма е възрастовата група от 21 до 40, където ларингеалните папиломи са 65%,

а при мезофарингеалните 57%. Общо е 62%, т. е. в тази възрастовата група заболяемостта е с 1/3 повече в сравнение с другите две групи.



Използвахме поливалентна ваксина, като обхванахме възрастта от 18 - 46 годишна възраст. Имунизирахме 45 жени, като първоначално предложихме ваксината на жени с агресивен ход на протичане, след което започнахме и на такива с неагресивен ход, за да ги предпазим от нови лезии. Накрая включихме и три пациентки с карцином на ларинкса, развил се на базата на папилом, след завършване на лъчелечението, което проведеха. Постигнахме много добри резултати. Ваксината се поставя по схема(0-2-6месец).

На табл. 11 и графика 9 са показани резултатите на извадка от 68 пациента сравнени по вирусологична диагноза и възраст. Вирусологичната диагноза е разделена в четири групи според типа HPV вирус.

Таблица 11: Вирусологична диагноза по години

Вирусологична диагноза	Средна Възраст	Показател	Години - групирана			Общо
			до 20 г.	21-40 г.	над 40 г.	
HPV 6	32.95	Брой	7	21	9	37
		% от диагнозата	19%	57%	24%	100%
HPV 6+11	27.13	Брой	0	8	0	8
		% от диагнозата	0%	100%	0%	100%
HPV 11	35.85	Брой	0	14	6	20
		% от диагнозата	0%	70%	30%	100%
Други	39.33	Брой	0	2	1	3
		% от диагнозата	0%	67%	33%	100%
Общо	33.4	Брой	7	45	16	68
		% от диагнозата	10%	66%	24%	100%
p*	Fisher exact chi-square test (възрастта е третирана като групирана променлива)					0.1170
	Kruskal Wallis exact test (Индивидуални възрасти - непараметричен тест)					0.2310

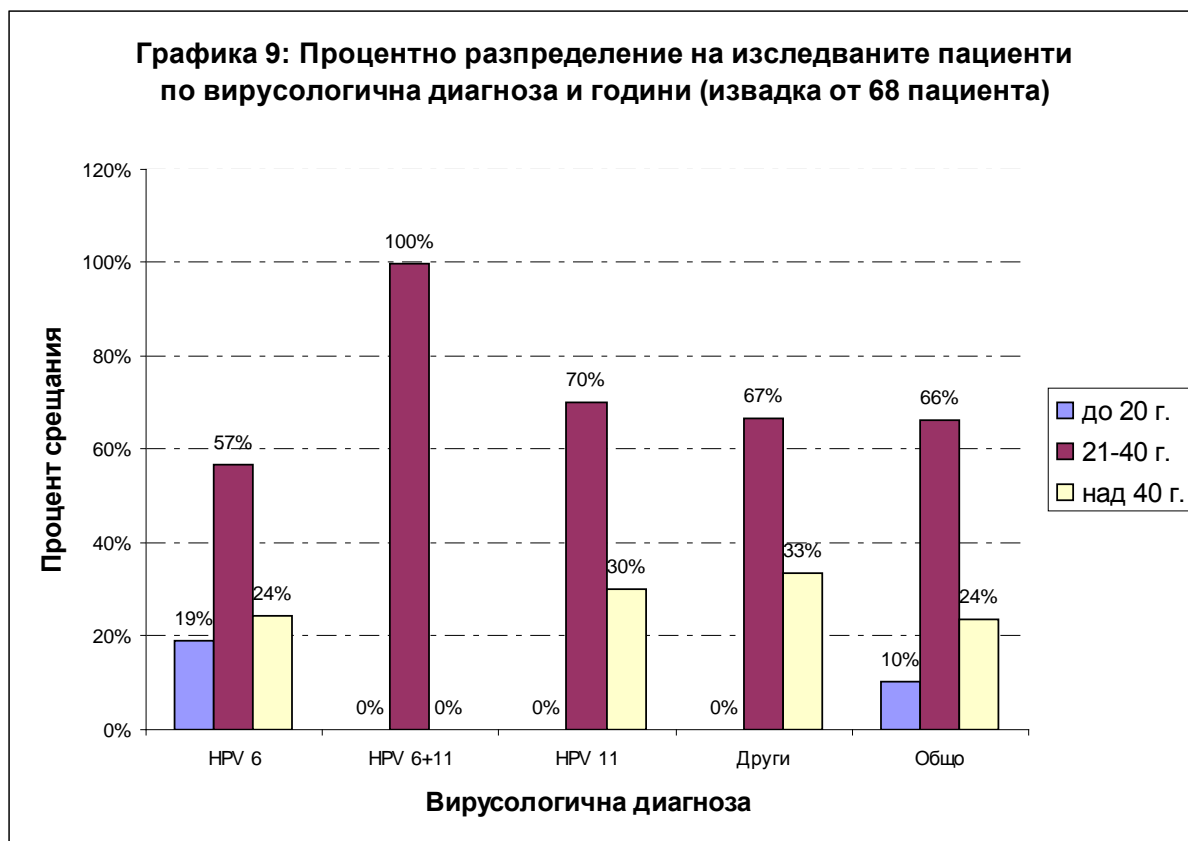
* Емпирични нива на статистическа значимост

Извод: Връзката между вирусологичната диагноза и възрастта е статистически незначима.

Резултатите по отношение на връзката между вирусологичната диагноза и възрастта на пациентите са същите както и при клиничната диагноза. Не съществува статистическа значимост между двата параметъра според емпиричните нива на статистическа значимост ($p > 0.05$).

Всички типизирани вируси са най-разпространени във възрастта между 21 - 40 години. С HPV 6 имаме 21 (57%) пациента, с HPV 11 имаме 14 (70%), с HPV6 и 11 имаме 8 (100%). В следващата възрастова група, пациенти над 40 години с HPV 6 имаме 9 (24%), с HPV 11 имаме 6 (30%) пациенти. Комбинирани типове не се наблюдават в тази възрастова група. С друг тип HPV 33 и HPV 35 наблюдавахме при двама пациенти във възрастова група 21 - 40 и един във възрастова група над 40 с HPV 33. При един мъж на 24г. с ларингеална папиломатоза се взе биопсия от предна

комисура, типизира се вируса и получихме тройна комбинация от HPV 6, HPV 11 и HPV 33.



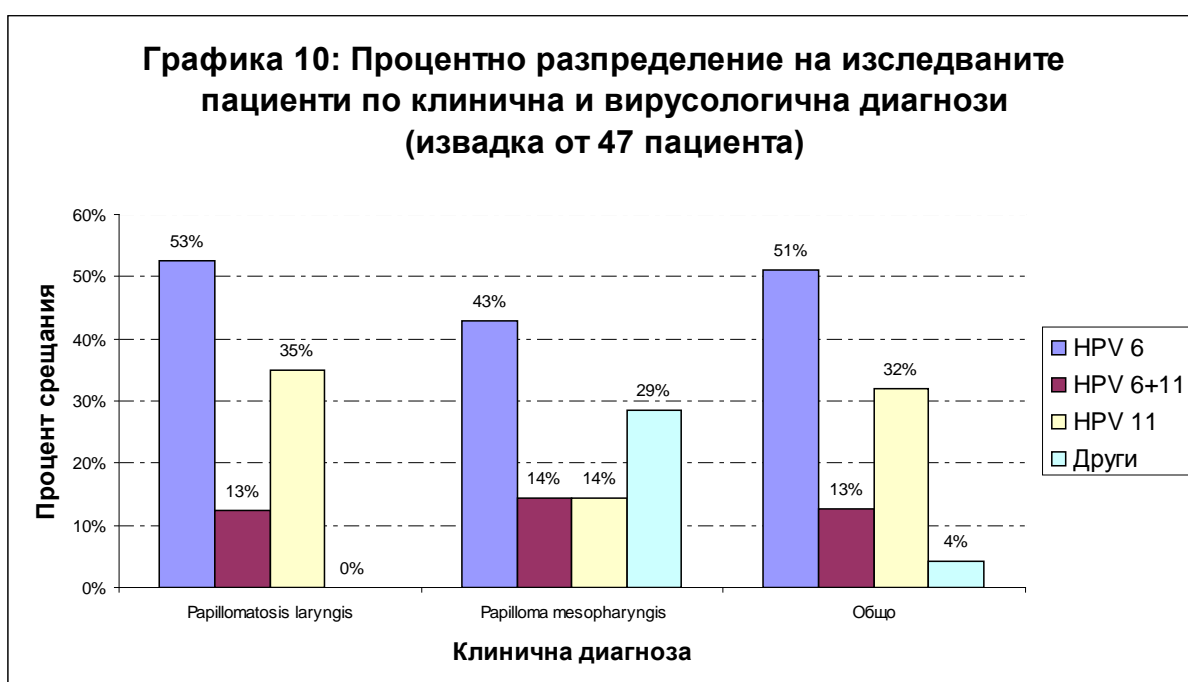
На табл. 12 и графика 10 са показани резултатите на извадка от 47 пациента, които са сравнени по клинична и вирусологична диагноза.

Таблица 12: Клинична по Вирусологична диагнози

Клинична диагноза		Вирусологична диагноза				Общо
		HPV 6	HPV 6+11	HPV 11	Други	
Papillomatosis laryngis	Count	21	5	14	0	40
	% от Клинична диагноза	53%	13%	35%	0%	100%
Papilloma mesopharyngis	Count	3	1	1	2	7
	% от Клинична диагноза	43%	14%	14%	29%	100%
Общо	Count	24	6	15	2	47
	% от Клинична диагноза	51%	13%	32%	4%	100%
p*		0.02				

* Емпирично ниво на статистическа значимост (Fisher exact chi-square test)

Извод: Връзката между двете диагнози и възрастта е статистически значима. Изводът следва да се третира с известна доза внимание, тъй като не всички изисквания на използваният метод за проверка са изпълнени. Прави впечатление доста по-често срещане на комбинациите Laryngis – HPV 6+11/HPV 11 спрямо Mesopharyngis - HPV 6+11/HPV11. Всички Други вирусологични диагнози се наблюдават за пациенти с Mesopharyngis.



Връзката между клинична и вирусологична диагноза е статистически значима ($p < 0.05$). Изследвахме общо 47 пациента. Най-често срещания тип в ларинкса е HPV 6, при 21 (53%) пациенти, следван от HPV 11, при 14 (35%), на трето място се типизира комбинираната лезия HPV 6 и 11. Най-малко са с други типизации. (HPV 33 HPV 35).

В мезофаринкса преобладава HPV 6, имаме 3 (43%) пациента, по-рядко с HPV 11 един пациент (14%) и комбинирани типизации. При жена на 23г. с папилома на мезофаринкс, хипофаринкс и ларинкс от хипофаринкса изолирахме HPV 6 и HPV 11, а от увула HPV 11. При друга жена на 21г. с

папилом на ларинкса при първата хирургична интервенция, доказахме HPV 6, след множество рецидиви в рамките на една година доказахме след нова типизация HPV 6 и 11. В мезофаринкса, в графа други, типизирахме 2 (29%) пациента при които доказахме HPV 33 и HPV 35 от меко небце и език. Високорискови типове в тази извадка не доказахме.

В заключение можем да обобщим че, рекурентната респираторна папиломатоза (RRP) е заболяване, което се характеризира се с пролиферация на доброкачествени плоскоклетъчни папиломи в респираторния тракт, най-често в ларинкса. RRP се причинява от орална инфекция с човешки папиломавирус (HPV) типове 6 или 11. При агресивно заболяване, което налага множество последователни хирургични интервенции за отстраняване на папиломите в рамките на няколко месеца или дори седмици, остатъчното увреждане на гласа и дишането е почти неизбежно. Сега се препоръчват имунната стимулация с интерферон- алфа. Наскоро разработената тетравалентна HPV ваксина Gardasil индуцира производството на неутрализиращи антитела срещу капсидните антигени на HPV типове 6,11,16 и 18, някои от които са асоциирани с респираторната папиломатоза. Вече се доказва, че ваксината е безопасна и силно имуногенна. Тя може ефективно да предотврати нови инфекции с който и да е от четирите ваксинални типа, а също и индуцираните от тях епителни лезии. Ваксината, обаче, няма никакъв ефект върху вече съществуваща инфекция или лезии. Тук бихме желали да изкажем хипотезата, че ваксинирането срещу HPV би могло да има терапевтичен ефект при RRP чрез предотвратяване на формиране на нови папиломи на допълнителни места. Първите случаи на ваксиниране с Gardasil при RRP, възникнала в младежка възраст, а също и при възрастни индивиди, вече са докладвани техните резултати се представени тук. С оглед на ниския риск от тази допълнителна имунотерапия предлагаме тази

хипотеза да се верифицира с по-голямо контролирано мултицентрично изследване.

Доказахме, че рецидивиращата респираторна папиломатоза (RRP) е най-честата доброкачествена неоплазма, следвана от мезофарингеалните и назофарингеалните доброкачествени лезии. През последните няколко години се появиха няколко нови терапевтични възможности, а също и няколко изследвания с практическо значение в областта на болестния процес, които могат да предложат ново виждане и методи за справяне с това заболяване. Скорошни изследвания доведоха до следните открития: по-точната оценка на разпространение на човешки папиломавирус, корелация между социално-икономическия статус и тежестта на заболяването; малигненият потенциал на човешкия папиломавирус за рак в областта на главата и шията; ролята на имунната система на приемника при RRP; ефективността на ваксинация срещу човешки папиломавирус; появата на импулсен лазер с оцветител и лазер с калиев титанил-фосфат като терапия за RRP. Справянето с RRP напредва. Въпреки няколко нови обсъдени по-горе терапии, все още това е заболяване с потенциал за висока смъртност. Тъй като фокусът на терапията се измества от лечението към превенцията, ще отнеме доста години да се определи дали стратегията с превенция е ефективна за ограничаване на разпространението на това заболяване. Междувременно, са необходими още изследвания, за да се установи по-добър контрол върху болестния процес.

ГЛАВА ПЕТА

ИЗВОДИ

1. HPV-асоциираните заболявания се наблюдават по-често при мъже и значително по-рядко при жени. От наблюдаваните пациенти става ясно, че жените са почти два пъти по-малко от мъжете, като тази тенденция се запазва през всичките десет години, през които е проведено изследването.

Възрастовата характеристика на пациентите с папиломи показва една значително постоянна тенденция, при която възрастта на боледувашите е между 21 и 60 години. Заболяването, обаче се повишава значително при пациенти във възрастовата група между 21 и 40 години. Това показва, че заболяването обхваща млади хора и хора в активна възраст.

2. Локализацията на папиломите е предимно в ларинкса и по-малко случаи в устната кухина, нос, и околоносни кухини. Тези резултати до голяма степен могат да подпомагат бързата диагностика на заболяването и предприемането на бързо и адекватно лечение от страна на специалистите.

3. При пациентите с HPV асоциираните заболявания, туморните образувания са предимно доброкачествени, като злокачествените са значително в по-малка степен. Необходимо е обаче, по-задълбочено изучаване на злокачествените случаи, както и влиянието на различните фактори при всеки един клиничен случай, включваща индивидуализирана терапия в зависимост от HPV статуса на техният тумор, особено при хипофарингеална локализация, където наблюдавахме 100% малигнизация.

4. В резултат на проведеното изследване се открива тенденция за нарастване на заболелите пациенти с HPV-асоциираните заболявания,

което налага по-задълбочено изучаване и задължително да се взима предвид HPV статуса при бъдещи клинични проучвания.

5. При HPV-асоциираните заболявания се нарушава качеството на живот на мъжете и жените в активна възраст, което налага подпомагане на пациентите за по-бързо възстановяване.

6. Отделихме червената папиломатоза на ларинкса, като отделно заболяване при лица над 18 годишна възраст, което протича по типа на Ювенилната папиломатоза при децата.

ГЛАВА ШЕСТА

ЛИТЕРАТУРА

1. Андонов, П., Вирусология, Наука и изкуство, София 1988
2. Дундаров, Ст., Клинична вирусология, София, 2006; 8:51 - 59; 179 - 184
3. Кълвачев, З., Човешки папиломни вируси и рак, Инфектология, 2005г.
4. Кълвачев, З., Човешки папиломни вируси, Diagnosis press, С, 2006
5. Сахатчиев, А., Предракови заболявания на хипофаринкса и ларинкса, Хирургия, С.
6. Черноземски, И., С. Каранов, З. Валерианова, Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания, Изд. къща "Терарт", София, 2003
7. Ценев Ив., Ценев Ем., Практически наръчник по оториноларингология, Варна 2010; 2:191 - 202; 3:291 - 301; 4:387 - 393
8. Aaltonen LM, Peltomaa J, Rihkanen H. Prognostic value of clinical findings in histologically verified adult - onset laryngeal papillomas. Eur Arch Otorhinolaryngol 1977; 254; 219 - 222
9. Abramson AL, DiLorenzo TR, Steinberg BM. Is papillomavirus detectable in the plume of laser - treated laryngeal papilloma? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116: 604 - 7
10. Abramson AL, Nouri M, Mullooly V, Fisch G, Steinberg BM. Latent Human Papillomavirus infection is comparable in the Larynx and Trachea, J Med Virol 2004; 72:473 - 477.
11. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathological and molecular studies. Laryngoscope 1987; 97: 678 - 85.

12. Abramson AL, Shicowitz MJ, Mulloly VM, et al. Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent respiratory papillomas. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 1992; 118: 25 - 9
13. Aguado DL, Pinero BP, Betancor L, Banales CE. Acyclovir in the treatment of laryngeal papillomatosis. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1991; 21:L 269 - 74
14. Akst LM, Lee W, Discolo C, et al. Stepped - dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 2003; 129: 841 - 6
15. Alberts DS, Coulthard SW, Meyskens FL. Regression of aggressive laryngeal papillomatosis with 13 - cis - retinoic acid. *J Boil Response Mod* 1986; 5: 124 - 8.
16. Almatar - Raos J. Lysozyme in the treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. A new concept in its etiopathogenesis. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1990; 17: 495 - 504.
17. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the National Registry for Juvenile -onset recurrent papillomatosis *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 743 - 48.
18. Arndt O, Johannes A, Zeise K, Brock J. High - risk HPV types in oral and laryngeal papilloma and leukoplakia. *Laryngorhinootology* 1997; 76: 142 - 149.
19. Arndt O, Zeise K, Bauer I, Brock J. Detection of human papillomaviruses / HPV/ in laryngeal papilloma. An in situ hybridization study. *Laryngorhinootology* 1992; 71: 132 - 6.
20. Avidano MA, Singleton GT. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 187 - 202.
21. Bauman NM, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis. *Paed Otolaryngol.* 1996; 43: 1385 - 1401.

22. Beck JC, McClatchey KD, Lesperance MM, Esclamado RM, Carey TE, Bradford CR. Human papillomavirus types important in progression of inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 558 - 63.
23. Benjamin B, Parsoms DS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 10 year study. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 1022 - 1028.
24. Benjamin BN, Gatenby PA, Kitchen R, Harrison H, Cameron K, Basten A. Alpha - interferon (Wellferon) as an adjunct to standard surgical therapy in the management of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 87: 370 - 80.
25. Bennett RS, Powell KR. Human papillomaviruses: association between laryngeal papillomas and genital warts. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 299 - 32.
26. Ben JP, Porubsky ES. Recurrent respiratory papillomatosis. *Insights in Otolaryngology* 1993; 8: 1 - 8.
27. Bergler W, Honig M, Gott K, Petroianu G, Hormann K. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 381 - 4.
28. Bergler W, Riedel F, Gotte K, Hormann K. The treatment of juvenile laryngeal papillomatosis with argon plasmacoagulation. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 1033 - 36.
29. Bielasowicz S, Villagomez V, Stager S, Wilson W. Intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma in an adult cohort. *Laryngoscope*, 2002, 112: 696 - 9.
30. Brick HG, Manhart HE. Ultrasaund for juvenile laryngeal papilomatosis: a preliminary report of five cases. *Arch Otolaryngol* 1963; 77: 603 - 8.
31. Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile –onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:935 - 9.

32. Blackledge FA, Anand VK. Tracheobronchial extension of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 812 - 818.
33. Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region. *Acta Otolaryngol* 1988; 105: 367 - 71.
34. Bonneze W. Papillomavirus. In: *Clinical Virology*. Ed Richman DD, Whitely RJ, Hayden FG, 2nd ed., Washington DC: ASM Press: 2002: 557 - 597.
35. Boston M, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Pulm Med* 2003; 10: 10 - 16.
36. Borowski G, Sommer P, Stark T, Sudhoff H, Luckhaupt H. Recurrent respiratory papillomatosis with gastroesophageal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 370 - 2.
37. Bothwell M. Human papilloma virus papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 308 - 9.
38. Bower CM, Waner M, Flock S, Schaeffer R. Flash pump dye laser treatment of laryngeal papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 1001 - 1005.
39. Boyle WF, Riggs JF, Oshiro LS et al. Electron microscopic identification of papova virus in laryngeal papilloma. *Laryngoscope*. 1973; 83: 1102 - 1108.
40. Buchwald C, Norrild B. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and in normal mucosa. *Papillomavirus Rep*. 1997; 8: 99 - 104.
41. Cancura W. Long - term observation in juvenile papillomas of the larynx after surgical removal and ultra - sound treatment. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1977; 56:133 - 7
42. Cathelineau L, Pages C, Aubier F, Guimbaud P, Narcy P. Development of laryngeal papillomatosis. Apropos of 17 cases. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45:387 - 92.

43. Chireskin DG, Kuznetsov VP, Onufreva EK, Pritsker AD. Effectiveness of human leucocyte interferon with papillomatosis of the larynx, trachea and bronchi. *Vestn Otorhinol* 1991; 5: 19 - 21.
44. Christensen ND, Kreider JW, Shah KV, Rando RF. Detection of human serum antibodies that neutralize infectious human papillomavirus type 11 virions. *J Gen Virol* 1992; 73: 1261 - 7.
45. Chung YL, Lee MY, Horng CE, Jian JJ, Cheng SH, Tsai SY, Hsieh CI, Yen LK, Lin CY. Use of combined molecular biomarkers for prediction of clinical outcomes in locally advanced tonsillar cancers treated with chemoradiotherapy alone, *Head & Neck*, 31 (1) : 9 - 20, 2009.
46. Cohen SR, Geller KA, Seltzer S, Thompson JW. Papilloma of the larynx and tracheobroncheal tree. A retrospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89: 497 - 503.
47. Cole RR, Myer CM, Cotton RT. Tracheotomy and recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 1989; 11: 226 - 030.
48. Cook JR, Hill DA, Humphrey PA, Pfeifer JD, El - Mofty SK. Squamous cell carcinoma arising in recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement: emerging common pattern of clinical features and human papillomavirus serotype association. *Mod Pathol*; 13: 914 - 8.
49. Coulombeau B, Nussa Naiman A, Cerise P, Loehlich P. Anti - viral injectable treatment (cidofovir) in laryngeal papillomatosis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2002; 123:315 - 320.
50. Cripe TR. Human papillomaviruses: pediatric perspectives on a family of multifaceted tumorigenic pathogens. *Ped Infect Dis J* 1990; 9:836 - 44.
51. Crockett DM, McCabe BF, Chive CJ. Complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96:639 - 44.

52. Dean CM, Hawkshaw M, Sataloff RT. Papilloma masquerading as vocal fold nodules. *Ear Nose Throat J* 2001; 80:194 - 5.
53. Dedo HH, Jackler RK. Laryngeal papilloma: results of treatment with the CO₂ laser and podophyllum. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91: 425 - 30.
54. Dedo HH, Yu KC. CO₂ laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope*. 2001;111:1639 - 44.
55. Derkay CS. Cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): a reassessment of risks. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69:1465 - 67.
56. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1386 - 91.
57. Derkay CS. Unger B, Rimmel F. National registry for juvenile - onset recurrent respiratory papillomatosis. Centers for Disease Control and Prevention and the RRP Task Force, 2002.
58. Derkay CS, Faust RA. Recurrent respiratory papillomatosis. In: Cummings Otolaryngology Head & Neck surgery – 4 Ed Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005; vol 4: 4370 - 86.
59. De Villiers E, Classification of papillomaviruses, *Virology*, 2004.
60. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zurHausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004, 324:17 - 27.
61. Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S. Human papilloma virus 6, 11 and 16 in laryngeal papillomas. *J Pathol* 1991; 165: 243 - 246.
62. Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Semin Cancer Biol* 1999;9:423 - 430
63. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 1994; 104; 522 - 527.

64. Doyle DJ, Henderson LA, LeJeune FE, Miller RH. Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1273 - 6.
65. Eicher SA, Taylor - Cooley LD, Donovan DT. Isotretinoin therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 405 - 9.
66. Elo J, Hadvegi J, Baytai A. Papova viruses and recurrent laryngeal papillomatosis *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 322 - 5.
67. Endres DR, Bauman NM, Burke D, Smith RJ. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 301 - 5
68. Erisen L, Gagan JJ, Myers EN. Late recurrences of laryngeal papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 942 - 4.
69. Erisen HA, Gelfand D, Shinsky JJ. Recent advances in the polymerase chain reaction. *Science* 1991; 252: 1643 - 1651.
70. Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Robinson LJ, Willson T. Prevalence of oncogenic human papillomavirus 16 and 18 in the palatine tonsils of the general adult population, *Archives of Otolaryngology, Head & Neck Surgery*, 135 (6): 554 - 7, 2009.
71. Feyh J, Gutman R, Leunig A. Photodynamic laser therapy in the field of otorhinolaryngology. *Laryngorhinootology* 1993; 72: 273 - 8.
72. Feyh J, Kastenbauer E. Die Behandlung der Larynxpapillomatose mit Hilfe der photodynamischen Lasertherapie. *Laryngol Rhinol Otol* 1992; 71: 190 - 2.
73. Gabbott M, Cossart YE, Kan A, Konopka M, Chan R, Rose BR. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile - onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3098 - 3103

74. Gerein V, Iodemann E, Bell G, vonIlberg C, Kornhuber B. Results of long - term leucocyte interferon (alpha IFN) therapy using an individually determined dose schedule in recurrent laryngeal papillomatosis. *Klin Pediatr* 1987; 199: 224 - 9
75. Gerein V, Rastorguev E, Gerain J, Lodemann E, Pfister H, Draf W, et al. 2', 5' - Oligoadenilate synthetase activity analysis and human papilloma virus as prognostic factors in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 750 - 756
76. Gereom V, Rastprguev E, Gerein J, Jecker P, Pfister H. Use of interferon - alpha in recurrent respiratory papillomatosis: 20 - year foolow - up. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114:463 - 71.
77. Gillison ML, Human papillomavirus - related diseases: oropharynx cancers and potential implications for adolescenent HPV vaccination, *Journal of Adolescent Health*, 43 (4 suppl):S 52 - 60, 2008
78. Gissmann l., Pfister H., Human papilloma viruses: characterization of four different isolates, *Virology*, 1977
79. Gerein V, Rastorguev E, Babkina N, Onufrieva EK, Barysik N, Pfister H. Children and parents of patients with recurrent respiratory papillomatosis have no evidence of the disease during long - term observation. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2006; 70: 2061 - 66.
80. Gissman L, Pfister H, zurHausen H. Human papilloma viruses (HPV): characterization of four different isolates. *Virology* 1977; 76: 569 - 580.
81. Gissman L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnurch HG, zurHausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 560 - 563.
82. Glynn M, Sanford T, Hoover L, Kinsey W, Dobbs L, Bruegger D. Characterization of human papillomavirus in airway papillomas by

- histologic and biochemical analysis *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 107: 3 - 77.
83. Gutman LT, Herman - Giddens ME, Phelps WC. Transmission of human genital papilloma virus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 1993; 91: 31 - 38
 84. Haddad R, Crum C, Chen Z, Krane J, Posner M, Li Y, Burk R, HPV 16 Transmission between a couple with HPV - related head and neck cancer, *Oral Oncology*, 44 (8): 812 - 5, 2008.
 85. Haglund S, Lindquist P, Cantell K, Strander H. Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 327 - 32.
 86. Hajek EF. Contribution to the aetiology of laryngeal papilloma. *J Laryngol Otol* 1956; 70: 166.
 87. Halleden C, Majmudar B. The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and condylomata acuminata. *J Reprod Med* 1986; 31: 804 - 7.
 88. Harcourt JP, Worley G, Leighton SE. Cimetidine treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Otorhinolaryngol*, 1999; 51: 109 - 113.
 89. Harries ML, Juman S, Bailey CM. Recurrent respiratory papillomatosis in the larynx: re - emergence of clinical disease following surgery. *Int J Otorhinolaryngol*. 1995; 31: 259 - 62.
 90. Hartley C, Hamilton J, Birzgalis AR, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: the Manchester experience 1974 - 92. *J Laryngol Otol*. 1994; 108: 224 - 229.
 91. Harnick CJ, Boseley ME, Franko RA, Cuning MJ. Efficacy of treating with anterior commissure and true vocal cord with 585 - nm pulsed dye laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133: 127 - 130.
 92. Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leucocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial *N Engl J Med* 1988; 319: 401 - 7.

93. Hollingsworth JB, Kohlmoos HW, McNaught RC. Treatment of juvenile papilloma of the larynx with resin of podophyllum: a preliminary report. *Arch Otolaryngol* 1950; 52: 82 - 7.
94. Huang C, Ma WY, Dawson MI, Rincon M, Flavell RA, Dong Z. Blocking activator protein - 1 activity, but not activating retinoic acid response element, is required for the antitumor effect of retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5826 - 30.
95. Ingle RR, Setzen G, Koltai PJ, Monte D, Pastore J, Jennings TA. P53 protein expression in benign lesions of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 297 - 300.
96. Jakubakova J, Zitnan D, Batorova A. An unusual reason for obstructive sleep apnea in a boy with hemophilia B: supraglottic papilloma. *Int J Otorhinolaryngol* 1996; 34: 165 - 9.
97. Kashima H, Leventhal B, Clark K, Cohen S, Dedo H, Donovan D, Fearon B, Gardiner L, Goepfert H, Lusk R. Interferon - alpha - N1 (Wellferon) in juvenile - onset recurrent respiratory papillomatosis: results of a randomized study in twelve collaborative institutions. *Laryngoscope* 1988; 98: 334 - 40
98. Kashima HK, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 580 - 583.
99. Kashima H, Wu TC, Mounts O, et al. Carcinoma ex - papilloma - histologic and virologic studies in whole - organ sections of the larynx. *Laryngoscope* 1988; 98: 619 - 624.
100. Kashima HK, Leventhal B, Clark K, Glackin R, Muhammad N, Turner L, Van Zandt S, Whitt S, Shah K. A comparison of risk factors in juvenile - onset and adult - onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102: 9 - 13.

101. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glaokin R. Muhammad N, Turner L, Van Zandt S, WWhitt S, Shah K. A Comparison of risk factors in juvenile - onset and adult - onset recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope* 1992; 102: 8 - 13.
102. Kim KM, Cho NM, Cho HS, Kim Yh, Byeon HK, Min HJ, Kim SH, Effect of human papilloma virus expression on clinical course of laryngeal papilloma, *Acta Oto - Laryngologica*, 128 (10): 1138 - 44, 2008
103. Kiroglu M, Cetik F, Soylu F, Abedi A, Aydogan B, et al. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary report. *Am J Otolaryngol*. 1994; 15: 212 - 14.
104. Klozar J, Taudy M, Betka J, Kana R. Laryngeal papilloma – precancerous condition? *Acta Otolaryngol* 1997; 527: 100 - 2.
105. Klussman JP, Mooren JJ, Lehnen M, Claessen SM, Stenner M, Huebbers CU, Weissenborn SJ, Wedemeyer I, Preuss SF, Stretmans JM, Manni JJ, Hopman AH, Speel EJ, Genetic Signatures of HPV - related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications, *Clinical Cancer Research*, 15 (5): 1779 - 86, 2009.
106. Koltson VD, Chireskin DG, Onufrieva EK, Nurmukhametov RK, Malinovskaia VV,, Ershov FI. Assessment of the formation of antibodies to interferon in patients with juvenile respiratory papillomatosis on interferon therapy. *Vestn Otorhinolaryngol* 1996; 7: 25 - 7.
107. Kosko JR, Derkay CS. Role of caesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis – is there one? *Int J Otorhinolaryngol*. 1996; 35: 31 - 8.
108. Koutsky L. Epidemiology of genital papillmavirus infection. *Am Med J* 1997; 102: 3 - 8.
109. Lavergne D, deVilliers EM. Papillomavirus in oesophageal papillomas and carcinomas. *Int J Cancer* 1999; 80: 681 - 684.

110. Lee MA, Lee W, Discolo C, Knott D, Younes A, Koltai PJ. Stepped - dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 841 - 46.
111. Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice* 2004; 18: 551 - 6.
112. Lele SM, Pou AM, Ventura M, Gatalica Z, Payne D. Molecular events in the progression of recurrent respiratory papillomatosis to carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1184 - 8.
113. Leventhal BG, Kashima HK, Mounts P, Thurmond L, Chapman S, Buckley S, Wold D. Long - term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa - n1. Papilloma study group. *N Engl J Med* 1991; 325: 613 - 7.
114. Leventhal Bg, Kashima HK, Weck PW, Mounts P, Whisnant JK, Clark KL, Cohen S, Dedo HH, Donovan DJ, Fearon BW. Randomized surgical adjuvant trial of interferon alfa n - 1 in recurrent papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 1163 - 9.
115. Lin KY, Westra WH, Kashima HK, Mounts P, Wu TC. Coinfection of HPV - 11 and HPV - 16 in a case of laryngeal squamous papillomas with severe dysplasia. *Laryngoscope* 1997; 107: 942 - 7.
116. Lindeberg H, Elbrang O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965 - 1984. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15: 125 - 31.
117. Lindman JP, Lewis LS, Accort N, Wiatrk BJ. Use of the pediatric quality of life inventory to assess the health - related quality of life in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 499 - 503.
118. Loco J, Slaninka, Jirasek M, Celakovski P, Vosmikova H, Ryska A. High - risk human papillomavirus infection and p16 INK 4a protein

expression in laryngeal lesions, *Pathology, Research & Practice*, 204(8) : 545 - 52, 2008.

119. Lopez AM, Castro LI, Lozano RA, Caballero TL. Epidemiology of otorhinolaryngological squamous cell papillomas in a Spanish subpopulation during a 20 year period. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord.)* 2996; 117: 105 - 10.
120. Lusk RP, McCabe BF, Mixon JH. Three - year experience of treating recurrent respiratory papilloma with interferon. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 158 - 62
121. Luzar RP, Gale N, Kambic V, Poljak M, Zidar N, Vodovnik A. Human papillomavirus infection and expression of p53 and c - erb - 2 protein in laryngeal papillomas. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 527: 120 - 4.
122. Madreperla SA, Green WR, Daniel R, Chah KV. Human papillomavirus in primaty epithelial tumors of the lacrimal sac. *Ophthalmology* 1993; 100: 560 - 573.
123. Mahnke CG, Frohlich O, Lippert BM, Werner JA. Recurrent laryngeal papillomatosis. Retrospective analysis of 95 patients and review of the literature. *Otolaryngol Pol* 1996; 50: 567 - 78.
124. Mahnke CG, Werner JA, Frohlich O, Lippert BM, Hoffmann M, Rudert HH. Clinical and molecular biology studies of respiratory papillomatosis. *Laryngorhinootology* 1998; 77: 157 - 64.
125. Maloney EM, Unger ER, Tucker RA, Swan D, Karem K, Todd NW, Reeves WC. Longitudinal measures of human papillomavirus 6 and 11 viral loads and antibody response with recurrent respiratory papillokatosi s *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 711 - 715.
126. Mandell DL, Armjand EM, Kay DJ, et al. Intralesional cidofovir for respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1319 - 23.

127. Maran A, Amella CA, DiLorenzo TP, Auburn KJ, Tachman LB, Steinberg BM. Human papillomavirus type 11 transcripts are present at low abundance in latently infected respiratory tissues. *Virology* 1995; 212: 285 - 294.
128. McCabe BF, Klark KF. Interferon and laryngeal papillomas: the Iowa experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92: 2 - 7.
129. McGlennen RC, Adams GL, Lewis CM, Faras AJ, Ostrow RS. Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. *Head Neck* 1993; 15:504 - 512.
130. McMillan K, Shapshay S, McGillian J, Wang Z, Rebeiz E. A 585 - Nanometer pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: preliminary report. *Laryngoscope* 1998; 108:968 - 972.
131. McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma. *Int J Otorhinolaryngol* 2005; 69: 506 - 605.
132. Milczuk HA. Intralesional cidofovir for the treatment of juvenile recurrent respiratory papillomatosis: long - term follow up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 788 - 94.
133. Morgan AH, Zitsch RP. Recurrent respiratory papillomatosis: acyclovir reassessed. *Int J Otorhinolaryngol* 1993; 26: 193 - 7.
134. Morrison GA, Kotecha B, Evans JN. Ribavirin treatment for juvenile respiratory papillomatosis. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 423 - 6.
135. Mounts P, Kashima H. Association of human papillomavirus subtype and clinical course in respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 1984; 94: 28 - 33.
136. Mounts P, Shah KV, Kashima H. Viral etiology of juvenile - and adult - onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad sci USA*. 1982; 79: 5425 - 9.

137. Mudrak J, Bobak L, Sebova I. Adjuvant therapy with hydrolytic enzymes in recurrent laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1997; 527: 128 - 130.
138. Muenscher A, Feucht HH, Kutta H, Tesche S, Wenzel S, Integration of human papilloma virus type 26 in laryngeal cancer., *Auris, Nasus, Larynx*, 36 (2) : 232 - 4, 2009.
139. Mullooly VM, Abramson AL, Steinberg BM, Horowitz MS. Clinical effects of alpha - interferon dose variation on laryngeal papilloma. *Laryngoscope* 1988; 98: 1324 - 29.
140. Multhaupt HA, Fessler JN, Warhol MJ. Detection of human papillomavirus in laryngeal lesions by in situ hybridization. *Hum Pathol* 1994; 25: 1302 - 5.
141. Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, Landry G, Colombeau B, Froehlich P. Intermediate - term and long - term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 667 - 72.
142. Nasman A, Atter P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, Ahrlund - Richter S, Marklund L, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Lindholm J, Sparen P, Ye W, Dahlstrand H, Munck - Wikland E, Dalianis T, Incidence of human papillomavirus positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral - induced carcinoma. *International Journal of Cancer*, 125 (2) : 362 - 6, 2009.
143. Newfield L, Goldsmith A, Bradlow L, Auburn K. Estrogen metabolism and human papillomavirus - induced tumors of the larynx: chemo - prophylaxis with indole - 3 - carbinol. *Anticancer Res* 1993; 13: 337 - 342.
144. Nichols AC, Faquin WC, Wesra WH, Mroz EA, Begum S, Clark JR, Rocco JW, HPV - 16 infection predicts treatment outcome in

- oropharyngeal squamous cell carcinoma, *Otolaryngology, Head & Neck Surgery*, 140 (2): 228 - 34, 2009.
145. Nicolas R, Triglia JM, Belus JF, Bonnern JJ, Marty JY. CO2 laser in laryngology. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1996; 113:243 - 9.
 146. Nigel R, Pashley MB. Can mumps vaccine induce remission in recurrent respiratory papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 783 - 6.
 147. Nwaorgu OF, Ayodele KJ, Onakoya PA. Recurrent respiratory papillomatosis mimicking retropharyngeal abscess. *West Afr J Med* 2004; 23: 91 - 3.
 148. Ossoff RH, Werkhaven JA, Dere H. Soft - tissue complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis. The Red Cross Was Memorial Children's Hospital experience 1982 - 1988. *Int J Otorhinolaryngol* 1993; 26: 141 - 7.
 149. Pasquale K, Wiatrak B, Wooley A, Lewis L. Microdebrider versus CO2 lase removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis. *Laryngoscope* 2003; 113: 139 - 143.
 150. Patel N, Rowe M, Tunkel D. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with the microdebrider. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 7 - 10.
 151. Penaloza M, Montoya H, Flores SE, Fierro FJ, Penaloza JM, Sanches J. Molecular indentification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1119 - 23.
 152. Pignatari S, Smith EM, Gray SD, et al. Detection of human papillomavirus infection in diseased and nondiseased sites of the respiratory tract in recurrent respiratory patients by DNA hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 408 - 12.

153. Pou AM, Rimell FM, Jordan JA, Shoumaker DL, Johnson JT, Barua P, Post JC, Ehrlich GD. Adult respiratory papillomatosis: human Papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 758 - 62.
154. Pou AM, Weems J, Deskin RW, Nason R, Payne DA. Molecular characterization of mutations in patients with benign and aggressive recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 180 - 6.
155. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long term follow up recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope* 2003; 113: 1583 - 7.
156. Pransky SM, Brewster DF, Magit AE, Kearns DB. Clinical update on 10 children treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1239 - 43.
157. Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, Kang DR, Duncan NO. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 1143 - 48.
158. Pritsker AD, Grigorian SS, Onufrieva SS, Chireskin DG, Ershov FI. The interferon status and circulating immunoglobulins during the interferon therapy of respiratory papillomatosis. *Vopr Virusol* 1991; 36: 411 - 4.
159. Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, Syrjanen S. Vertical transmission of human papillomavirus. *Am J Obstetr Gynecol* 1996; 174: 694 - 9.
160. Quick CA, Watts SL, Krzyzek RA et al. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89:467 - 471. RRP

161. Quiney RE, Wells M, Lewis FA, Terry RM, Michaels L, Croft CB. Laryngeal papillomatosis: correlation between severity of disease and presence of HPV 6 and 11 detected by in situ DNA hybridization. *J Clin Pathol* 1989; 42: 694 - 8.
162. Rady PL, Schnadig VJ, Weiss RL et al. Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with integrated human papillomavirus type II DNA and mutation of p53. *Laryngoscope*, 1998; 108: 735 - 740.
163. Rampias T, Sasiki C, Weinberger P, Psyrri A, E6 and E7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16 - positive oropharyngeal cancer cells, *Journal of the National Cancer Institute*, 101 (6): 412 - 23, 2009.
164. Reeber CB, Truemper EJ, Bent JP. Laryngeal papillomatosis presenting as acute airway obstruction. *Emerg Care* 1999; 15: 419 - 21.
165. Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile - onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 976 - 82.
166. Reidy PM, Dedo HH, Rabah R, Field JB, Mathog RH, Gregoire L, Lancaster WD. Intefration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma - associated cancer. *Laryngoscope* 2004; 114: 1906 - 9.
167. Rimmel FL, Shoemaker DL, Pou AM, Jordan JA, Post JC, Ehrlich GD. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. *Laryngoscope* 1997; 107: 915 - 18.
168. Rinne J, Grahne B, Sovijarvi AR. Laryngeal stenosis following papillomatosis – a report of three severe cases. *Int J Otorhinolaryngol* 1983; 5: 309 - 16.
169. Romanitan M, Nasman A, Ramqvist T, Dahlstrand H, Polykretis L, Vogiatzis P, Vamvakas P, Tasopoulos G, Valavanis C, Arapantoni –

- Dadioti P, Banis K, Dalianis T, Human papillomavirus frequency in oral and oropharyngeal cancer in Greece, *Anticancer Research*, 28 (4B): 2077 - 80, 2008
170. Rosen CA, Woodson GE, Thomson JW, Hengesteg AP, Bradlow HL. Preliminary results of the use of indol - 3 - carbinol for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988; 118: 810 - 815.
171. Ruparelia S, Unger ER, Nisenbaum R, Derkay CS, Reeves WC. Predictors of remission in juvenile - onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1275 - 8.
172. Sakakura A, Yamamoto Y, Takasaki T, Makimoto K, Nakamura M, Takahashi H. Recurrent laryngeal papillomatosis developing into laryngeal carcinoma with human papilloma virus type 18: a case report. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 75 - 7.
173. Saleh EM. Complications of treatment of recurrent laryngeal papillomatosis with the carbon dioxide laser. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 715 - 8.
174. Scamman FL, McCabe BF. Supraglottic jet ventilation for laser surgery of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986; 95: 142 - 5.
175. Schick B, Kronsbein H, Heil M, Draf W. Malignant degeneration of juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngorhinootology* 1997; 76: 150 - 154.
176. Schnadig VJ, Clark DS, Clegg TJ, Yao CS. Invasive papillomatosis and squamous carcinoma complicating juvenile laryngeal papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 966 - 71.
177. Schouten TJ, Bos JH, Bos CE, van den Pot PJ, van den Broek P.. Levamisole in the treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1981; 3: 365 - 9.

178. Schraff S, Derkay C, Burke B, Lawson L. American Society of Otolaryngology Members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Surg* 2004; 130: 1039 - 42.
179. Shah K, Kashima HK, Polk F, et al. Rarity of caesarean delivery in cases of juvenile - onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 795 - 9.
180. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Infect Dis J* 1998; 17: 372 - 6.
181. Shapiro AM, Rimell FL, Shoemaker D, Pou A, Stool SE. Tracheotomy and juvenile - onset recurrent respiratory papillomatosis: the Hospital of Pittsburgh experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 1 - 5.
182. Sheahan P, Sexton S, Russell JD. Is intralesional cidofovir worthwhile in juvenile recurrent respiratory papillomatosis? *J Laryngol Otol* 2006; 120: 561 - 5.
183. Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, Steinberg B, Nouri M. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: Immediate and long - term results. *Laryngoscope* 1998; 108: 962 - 7.
184. Shikowitz MJ, Abramson AL, Steinberg BM, DeVoti J, Bonagura VR, Mullooly V, Nouri M, Ronn AM, Inglis A, McClay J, Freeman K. Clinical trial of Photodynamic Therapy with meso - tetra (hydroxyphenyl) chlorine for respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 99 - 105.
185. Rosen CA, Woodson GE, Thomson JW, Hengesteg AP, Bradlow HL. Preliminary results of the use of indol - 3 - carbinol for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988; 118: 810 - 815.

186. Shope R. Infectious papillomatosis of rabbits. *J Exp Med* 1933; 58: 607 - 624.
187. Shykhon M, Kuo M, Pearman K. Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Otolaryngol*, 2002; 27: 237 - 243.
188. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile - onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 645 - 52.
189. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah LV. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 711 - 16.
190. Silverman DA, Pitman MJ, Current diagnostic and management trends for recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 532 - 7.
191. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections: age, gender and potential transmission through sexual abuse. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 199: 976 - 89.
192. Singleton GT, Adkins WY. Cryosurgical treatment of juvenile laryngeal papillomatosis: an eight year experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; 81: 784 - 90.
193. Sisk J, Schweinfurth J, Wang XT, Chong K. Presence of human papillomavirus DNA in tonsillectomy specimens. *Otolaryngological society papers. Laryngoscope* 2006; 116: 1372 - 74.
194. Smith EM, Summersgill KF, Allen J, Hoffman HT, McCulloch T, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 76 - 76.

195. Soldatski IL, Onufrieva EK, Steclov AM, Schepin NV. Tracheal, bronchial and pulmonary papillomatosis. *Laryngoscope* 2005; 115: 1848 - 54.
196. Somers GR, Tabrizi SN, Borg AJ, Garland SM, Chow CW. Juvenile laryngeal papillomatosis: a clinicopathologic study. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17: 53 - 64.
197. Steinberg BM, Abramson AL. Laryngeal papillomatosis *Clin Dermatol* 1985; 3: 130 - 8.
198. Steinberg BM, Topp WC, Schneiber PS, Abramson AL. Laryngeal papillomavirus infection during clinical remission. *N Engl J Med* 1983; 308: 1261 - 4.
199. Strome M. Analysis of an autogenous vaccine in the treatment of juvenile papillomatosis of the larynx. *Laryngoscope* 1969; 79: 272 - 9.
200. Strong MS, Vaughan CW, Healy GB, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: management with the CO2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85: 508 - 16.
201. Sun JD, Weatherly RA, Koopmann J, Carey TE. Mucosal swabs detect HPV in laryngeal papillomatosis patients but not family members. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 53: 95 - 103.
202. Tachezy R, Klozar J, Rubenstein L, Smith E, Salakova M, Smahelova J, Ludvikova V, Rotnaglova E, Kodet R, Hamsikova E, Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors, *Journal of Medical Virology*, 81(5):878 - 87, 2009.
203. Tang CK, Shermeta DW, Wood C. Congenital condylomata acuminata. *Am J Obstetrics Gynecol.* 1978; 131: 912 - 13.
204. Tsvetkov EA, Savenko IV. Structure of immunological defect in laryngeal papillomatosis. *Vestn Otorhinolaryngol* 1996; 7: 9 - 11.
205. Thurmond LM, Brand CM, Leventhal BG, Finter NB, Johnston JM. Antibodies in patients with recurrent respiratory papillomatosis

- treated with lymphoblastoid interferon. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 232 - 40.
206. Todd NW. Observer agreement about laryngoscopic assessment of papilloma. *Int J ped Otolaryngol* 1997; 41: 37 - 46.
207. Ukpo OC, Pritchett CV, Lewis JE, Weaver AL, Smith DI, Moore EJ, Human papillomavirus - associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: primary tumor burden and survival in surgical patients, *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 118 (5): 368 - 73, 2009.
208. Ullmann EV. On the aetiology of the laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol*, 1923; V;317.
209. Uloza V. The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 498 - 501.
210. Valdez TA, McMillan K, Shapshay SM. A new laser treatment for vocal cord papilloma – 585 - nm pulsed dye. *Otolaryngol Head neck Surg* 2001; 124: 421 - 5.
211. Walther EK, Herberhold C. Treatment of laryngotracheal papillomatosis with combined use of laser surgery and intralesional administration of alpha - interferon (Roferon). *Laryngorhinootology* 1993; 72: 485 - 91.
212. Weiss MD, Kashima HK. Tracheal involvement in laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 1983, 93: 45 - 8.
213. Wemer RD, Lee JH, Hoffman HT, Robinson RA, Smith RJ. Case of progressive dysplasia concomitant with intralesional cidofovir administration for recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 463 - 471.
214. Wetmore SJ, Key JM, Suen JY. Complications of laser surgery for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 1985; 95: 798 - 801.

215. Wheatley AH, Temple RH, Camilleri AE. Childhood obstructive sleep apnoea syndrome due to nasopharyngeal viral papillomatosis. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 976 - 7.
216. Wiatrak LJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004; 114 (11, pt2, suppl 104): 1 - 23.
217. Williams SD, Jamieson DH, Prescott CA. Clinical and radiological features in three cases of pulmonary involvement from recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1994; 30: 71 - 7.
218. Worden FP, Ha H, Controversies in the management of oropharynx cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 6(7):707 - 14, 2008.
219. Zacharisen MC, Conley SF. Recurrent respiratory papillomatosis : masquerader of common respiratory diseases. *Pediatrics* 2006; 118: 1925 - 31.
220. Zawadzka - Glos L, Jakubowska A, Chmielik M, Bielicka A, Brzewski M. Lower Airway papillomatosis. *Int J Otorhinolaryngol* 2003; 67: 117 - 1121.
221. Zenner HP, Kley W, Claros B, Lahas Z, Lobe LP, Pavelka R, Plath P, Ribari O, Xiethammer D, Hirche H. Recombinant Interferon - alpha - 2c in laryngeal papillomatosis: preliminary results of a preprospective multicentre trial. *Oncology* 1985; Suppl 1; 42_ 15 - 18.
222. ZurHausen H. Condilomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 794.
223. ZurHausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1977; 78: 1 - 30.

Приложение 1 (към таблица 2): * Емпирични нива на статистическа значимост - тест за разлика в относителни дялове; маркираните в червено резултати са статистически значими при риск за грешка от първи род 5%

Общо	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+	2004	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+
18-20	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.33	18-20	1.00	0.35	0.02	0.01	0.00	0.23	0.73
21-30	0.00	1.00	0.58	0.30	0.00	0.35	0.00	21-30	0.35	1.00	0.15	0.10	0.00	0.79	0.55
31-40	0.00	0.58	1.00	0.63	0.00	0.14	0.00	31-40	0.02	0.15	1.00	0.83	0.12	0.24	0.05
41-50	0.00	0.30	0.63	1.00	0.01	0.05	0.00	41-50	0.01	0.10	0.83	1.00	0.18	0.17	0.03
51-60	0.00	0.00	0.00	0.01	1.00	0.00	0.00	51-60	0.00	0.00	0.12	0.18	1.00	0.01	0.00
61-70	0.00	0.35	0.14	0.05	0.00	1.00	0.00	61-70	0.23	0.79	0.24	0.17	0.01	1.00	0.38
71+	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	71+	0.73	0.55	0.05	0.03	0.00	0.38	1.00
1999	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+	2005	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+
18-20		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.16	18-20	1.00	0.05	0.05	0.00	0.00	0.02	0.65
21-30	0.00	1.00	1.00	0.35	0.08	0.80	0.03	21-30	0.05	1.00	1.00	0.05	0.07	0.61	0.12
31-40	0.00	1.00	1.00	0.35	0.08	0.80	0.03	31-40	0.05	1.00	1.00	0.05	0.07	0.61	0.12
41-50	0.00	0.35	0.35	1.00	0.40	0.49	0.00	41-50	0.00	0.05	0.05	1.00	0.84	0.13	0.00
51-60	0.00	0.08	0.08	0.40	1.00	0.13	0.00	51-60	0.00	0.07	0.07	0.84	1.00	0.19	0.00
61-70	0.00	0.80	0.80	0.49	0.13	1.00	0.02	61-70	0.02	0.61	0.61	0.13	0.19	1.00	0.04
71+	0.16	0.03	0.03	0.00	0.00	0.02	1.00	71+	0.65	0.12	0.12	0.00	0.00	0.04	1.00
2000	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+	2006	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+
18-20	1.00	0.53	0.72	0.74	1.00	0.24	0.09	18-20	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.25
21-30	0.53	1.00	0.33	0.76	0.53	0.57	0.03	21-30	0.00	1.00	0.13	0.36	0.08	0.03	0.00
31-40	0.72	0.33	1.00	0.50	0.72	0.13	0.17	31-40	0.00	0.13	1.00	0.55	0.00	0.51	0.05
41-50	0.74	0.76	0.50	1.00	0.74	0.39	0.05	41-50	0.00	0.36	0.55	1.00	0.01	0.21	0.01
51-60	1.00	0.53	0.72	0.74	1.00	0.24	0.09	51-60	0.00	0.08	0.00	0.01	1.00	0.00	0.00
61-70	0.24	0.57	0.13	0.39	0.24	1.00	0.01	61-70	0.02	0.03	0.51	0.21	0.00	1.00	0.18
71+	0.09	0.03	0.17	0.05	0.09	0.01	1.00	71+	0.25	0.00	0.05	0.01	0.00	0.18	1.00
2001	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+	2007	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+
18-20	1.00	0.02	0.00	0.00	0.01	0.01	0.56	18-20	1.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.07	1.00
21-30	0.02	1.00	0.32	0.32	0.79	0.79	0.05	21-30	0.00	1.00	0.56	0.53	0.84	0.18	0.00
31-40	0.00	0.32	1.00	1.00	0.47	0.47	0.00	31-40	0.00	0.56	1.00	0.22	0.70	0.06	0.00
41-50	0.00	0.32	1.00	1.00	0.47	0.47	0.00	41-50	0.02	0.53	0.22	1.00	0.40	0.48	0.02
51-60	0.01	0.79	0.47	0.47	1.00	1.00	0.03	51-60	0.00	0.84	0.70	0.40	1.00	0.13	0.00
61-70	0.01	0.79	0.47	0.47	1.00	1.00	0.03	61-70	0.07	0.18	0.06	0.48	0.13	1.00	0.07
71+	0.56	0.05	0.00	0.00	0.03	0.03	1.00	71+	1.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.07	1.00
2002	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+	2008	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+
18-20	1.00	0.17	0.00	0.00	0.00	0.02	0.56	18-20	1.00	0.03	0.01	0.01	0.12	0.12	0.76
21-30	0.17	1.00	0.05	0.09	0.01	0.22	0.40	21-30	0.03	1.00	0.69	0.69	0.51	0.51	0.06
31-40	0.00	0.05	1.00	0.81	0.49	0.45	0.01	31-40	0.01	0.69	1.00	1.00	0.29	0.29	0.02
41-50	0.00	0.09	0.81	1.00	0.35	0.60	0.02	41-50	0.01	0.69	1.00	1.00	0.29	0.29	0.02
51-60	0.00	0.01	0.49	0.35	1.00	0.15	0.00	51-60	0.12	0.51	0.29	0.29	1.00	1.00	0.20
61-70	0.02	0.22	0.45	0.60	0.15	1.00	0.05	61-70	0.12	0.51	0.29	0.29	1.00	1.00	0.20
71+	0.56	0.40	0.01	0.02	0.00	0.05	1.00	71+	0.76	0.06	0.02	0.02	0.20	0.20	1.00
2003	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+	2009	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71+
18-20	1.00	0.00	0.05	0.05	0.01	0.05	0.24	18-20	1.00	0.11	0.05	0.32	0.00	0.07	0.77
21-30	0.00	1.00	0.23	0.23	0.82	0.23	0.04	21-30	0.11	1.00	0.69	0.52	0.07	0.84	0.06
31-40	0.05	0.23	1.00	1.00	0.33	1.00	0.38	31-40	0.05	0.69	1.00	0.30	0.16	0.84	0.02
41-50	0.05	0.23	1.00	1.00	0.33	1.00	0.38	41-50	0.32	0.52	0.30	1.00	0.02	0.40	0.20
51-60	0.01	0.82	0.33	0.33	1.00	0.33	0.07	51-60	0.00	0.07	0.16	0.02	1.00	0.11	0.00
61-70	0.05	0.23	1.00	1.00	0.33	1.00	0.38	61-70	0.07	0.84	0.84	0.40	0.11	1.00	0.04
71+	0.24	0.04	0.38	0.38	0.07	0.38	1.00	71+	0.77	0.06	0.02	0.20	0.00	0.04	1.00

Приложение 2 (към таблица 3): * Емпирични нива на статистическа значимост - тест за разлика в относителни дялове; маркираните в червено резултати са статистически значими при риск за грешка от първи род 5%

Общо	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс	2004	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс
Назофаринкс	1.00	0.65	0.00	Назофаринкс	1.00	0.00	0.00
Мезофаринкс	0.65	1.00	0.00	Мезофаринкс	0.00	1.00	0.00
Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00	Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00
1999	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс	2005	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс
Назофаринкс	1.00	0.26	0.00	Назофаринкс	1.00	0.30	0.00
Мезофаринкс	0.26	1.00	0.00	Мезофаринкс	0.30	1.00	0.00
Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00	Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00
2000	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс	2006	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс
Назофаринкс	1.00	0.01	0.00	Назофаринкс	1.00	0.55	0.00
Мезофаринкс	0.01	1.00	0.00	Мезофаринкс	0.55	1.00	0.00
Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00	Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00
2001	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс	2007	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс
Назофаринкс	1.00	0.46	0.00	Назофаринкс	1.00	0.24	0.00
Мезофаринкс	0.46	1.00	0.00	Мезофаринкс	0.24	1.00	0.00
Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00	Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00
2002	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс	2008	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс
Назофаринкс	1.00	0.40	0.00	Назофаринкс	1.00	0.05	0.00
Мезофаринкс	0.40	1.00	0.00	Мезофаринкс	0.05	1.00	0.00
Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00	Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00
2003	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс	2009	Назофаринкс	Мезофаринкс	Хипофаринкс
Назофаринкс	1.00	0.38	0.00	Назофаринкс	1.00	0.00	0.00
Мезофаринкс	0.38	1.00	0.00	Мезофаринкс	0.00	1.00	0.03
Хипофаринкс	0.00	0.00	1.00	Хипофаринкс	0.00	0.03	1.00

Приложение 3 (към таблица 4): * Емпирични нива на статистическа значимост - тест за разлика в относителни дялове; маркираните в червено резултати са статистически значими при риск за грешка от първи род 5%

Общо	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.3938	0.0000	0.0000	0.0000	0.0075
Доброкач. Мезофаринкс	0.3938	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0005
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0252	0.0000
Злокач. Мезофаринкс	0.0000	0.0000	0.0000	0.0252		0.0000
Злокач. Хипофаринкс	0.0075	0.0005	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000

1999	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.2577	0.0000	0.0023	0.0023	0.4093
Доброкач. Мезофаринкс	0.2577	1.0000	0.0000	0.0241	0.0241	0.7523
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0023	0.0241	0.0000			0.0133
Злокач. Мезофаринкс	0.0023	0.0241	0.0000			0.0133
Злокач. Хипофаринкс	0.4093	0.7523	0.0000	0.0133	0.0133	1.0000

2000	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.0127	0.0000	0.0127	0.0127	0.0127
Доброкач. Мезофаринкс	0.0127		0.0000			
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0127		0.0000			
Злокач. Мезофаринкс	0.0127		0.0000			
Злокач. Хипофаринкс	0.0127		0.0000			

2001	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.4637	0.0000	0.0240	0.0240	0.2434
Доброкач. Мезофаринкс	0.4637	1.0000	0.0000	0.0818	0.0818	0.6478
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0240	0.0818	0.0000			0.1564
Злокач. Мезофаринкс	0.0240	0.0818	0.0000			0.1564
Злокач. Хипофаринкс	0.2434	0.6478	0.0000	0.1564	0.1564	1.0000

2002	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.4018	0.0000	0.0439	0.0439	0.1718
Доброкач. Мезофаринкс	0.4018	1.0000	0.0000	0.1563	0.1563	0.5591
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0439	0.1563	0.0000			0.3174
Злокач. Мезофаринкс	0.0439	0.1563	0.0000			0.3174
Злокач. Хипофаринкс	0.1718	0.5591	0.0000	0.3174	0.3174	1.0000

2003	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.3781	0.0000	0.0041	0.0041	0.5689
Доброкач. Мезофаринкс	0.3781	1.0000	0.0000	0.0241	0.0241	0.7515
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0041	0.0241	0.0000			0.0132
Злокач. Мезофаринкс	0.0041	0.0241	0.0000			0.0132
Злокач. Хипофаринкс	0.5689	0.7515	0.0000	0.0132	0.0132	1.0000

2004	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.0129	0.0000	0.0018	0.0001	0.1668
Доброкач. Мезофаринкс	0.0129	1.0000	0.0000	0.4056	0.0444	0.2298
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0018	0.4056	0.0000	1.0000	0.1566	0.0511
Злокач. Мезофаринкс	0.0001	0.0444	0.0000	0.1566		0.0042
Злокач. Хипофаринкс	0.1668	0.2298	0.0000	0.0511	0.0042	1.0000

2005	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.3017	0.0000	0.0134	0.0134	0.2871
Доброкач. Мезофаринкс	0.3017	1.0000	0.0000	0.0821	0.0821	0.0426
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0134	0.0821	0.0000			0.0013
Злокач. Мезофаринкс	0.0134	0.0821	0.0000			0.0013
Злокач. Хипофаринкс	0.2871	0.0426	0.0000	0.0013	0.0013	1.0000

2006	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.2083	0.0000	0.0460	0.0014	0.2982
Доброкач. Мезофаринкс	0.2083	1.0000	0.0000	0.0020	0.0000	0.0248
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0460	0.0020	0.0000	1.0000	0.0825	0.3073
Злокач. Мезофаринкс	0.0014	0.0000	0.0000	0.0825		0.0137
Злокач. Хипофаринкс	0.2982	0.0248	0.0000	0.3073	0.0137	1.0000

2007	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.2417	0.0000	0.0042	0.0042	0.1196
Доброкач. Мезофаринкс	0.2417	1.0000	0.0000	0.0002	0.0002	0.0091
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0042	0.0002	0.0000			0.0823
Злокач. Мезофаринкс	0.0042	0.0002	0.0000			0.0823
Злокач. Хипофаринкс	0.1196	0.0091	0.0000	0.0823	0.0823	1.0000

2008	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.0516	0.0000	0.0042	0.0042	0.2315
Доброкач. Мезофаринкс	0.0516	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0027
Доброкач. Хипофаринкс	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Злокач. Назофаринкс	0.0042	0.0000	0.0000			0.0445
Злокач. Мезофаринкс	0.0042	0.0000	0.0000			0.0445
Злокач. Хипофаринкс	0.2315	0.0027	0.0000	0.0445	0.0445	1.0000

2009	Доброкач. Назофаринкс	Доброкач. Мезофаринкс	Доброкач. Хипофаринкс	Злокач. Назофаринкс	Злокач. Мезофаринкс	Злокач. Хипофаринкс
Доброкач. Назофаринкс	1.0000	0.0004	0.0001	0.0004	0.0004	0.8300
Доброкач. Мезофаринкс	0.0004	1.0000	0.7611	0.0000	0.0000	0.0008
Доброкач. Хипофаринкс	0.0001	0.7611	1.0000	0.0000	0.0000	0.0003
Злокач. Назофаринкс	0.0004	0.0000	0.0000			0.0002
Злокач. Мезофаринкс	0.0004	0.0000	0.0000			0.0002
Злокач. Хипофаринкс	0.8300	0.0008	0.0003	0.0002	0.0002	1.0000