

# Генетическая ассоциация аллели DQB1 0301 HLA с папилломатозом гортани

О.М. Колесникова

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова  
Минздрава России

## Резюме

Рецидивирующий респираторный папилломатоз является заболеванием, индуцированным вирусом папилломы человека 6 и 11-го типа. Однако присутствия специфического вируса при папилломатозе гортани недостаточно для развития заболевания, необходимы механизмы его активации. В статье проанализирована ассоциация аллели DQB1 0301 HLA с папилломатозом гортани. У больных папилломатозом гортани часто встречалась аллель DQB1 0301, наблюдаемая у 77,8% больных. В группе сравнения данная аллель определялась только у 11,1% пациентов. Полученная закономерность не исключает наличия ассоциации папилломатоза гортани с аллелью DQB1 0301 главного комплекса гистосовместимости.

**Ключевые слова:** рецидивирующий папилломатоз гортани, генетическая предрасположенность, DQB1 0301.

## The genetic association of HLA alleles DQB1 0301 with laryngeal papillomatosis

О.М. Колесникова

## Summary

Recurrent respiratory papillomatosis is a disease induced by human papillomavirus of types 6 and 11. However, in the presence of a specific virus laryngeal papillomatosis is not enough for the development of the disease, it is necessary mechanisms "activation". The article analyzed the association of HLA alleles DQB1 0301 with laryngeal papillomatosis. In patients with laryngeal papillomatosis is often met allele DQB1 0301, which was observed in 77,8% of patients. In the comparison group, this allele was determined only in 11,1% of patients. The resulting pattern does not rule out an association with laryngeal papillomatosis allele DQB1 0301 major histocompatibility complex.

**Key words:** recurrent laryngeal papillomatosis, genetic predisposition, DQB1 0301.

## Сведения об авторе

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, врач-оториноларинголог Клиники оториноларингологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: olga\_lozo@mail.ru

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является доброкачественным новообразованием гортани, преимущественно индуцированным вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6 и 11-го типа, однако встречается 16, 18-й тип [1, 2]. РРП может наблюдаться на всем протяжении дыхательных путей, хотя гортань является предпочтительным местом [3, 4].

Предположение о вирусной этиологии папилломатоза гортани было впервые высказано Ullmann в 1923 г. [5] и подтверждено выявлением ВПЧ 6 и 11-го типа с помощью метода полимеразной цепной реакции в 1987 г. [6].

Заболевание подразделяется на ювенильную и взрослую форму в зависимости от возраста постановки диагноза. Ювенильный папилломатоз гортани может развиваться сразу после родового периода, но чаще диагностируется между 2 и 4 годами. Пик заболеваемости взрослой формой папилломатоза гортани колеблется от 20 до 40 лет и начинается с дисфонии и осиплости [7]. Несмотря на то что папилломатоз гортани – доброкачественное заболевание, быстрое разрастание папиллом может привести к стенозу гортани и асфиксии. Летальность у детей с папилломатозом гортани составляет 5,7% [8].

За рубежом предложено разделение рецидивирующего папилломатоза гортани на агрессивный и неагрессивный. Папилломатоз гортани определяется как агрессивный у пациентов, которым проведено 10 и более операций по удалению папиллом, или более 3 операций за год, или при распространении процесса на подголосовой отдел гортани [9].

Считается, что дети с папилломатозом гортани инфицируются ВПЧ от матери. Существует предположение о 3 путях передачи инфекции:

1. Периконцептуальная передача (с помощью зараженного сперматозоида). Выявлено наличие ДНК ВПЧ у 8–64% здоровых мужчин в сперматозоидах [10].
2. Перинатальный путь (в течение беременности). В амниотической жидкости и пуповинной крови распространенность ВПЧ варьирует от 15 до 65% и от 0 до 13,5% соответственно [11].

3. Перинатальная передача (во время и сразу после родов). R.Rombaldi обнаружил, что перинатальная передача ДНК ВПЧ от матери к плоду происходит в 24,5% во время прохождения ребенка по родовым путям [12].

Однако инфицирование детей, чьи матери не являются носителями ВПЧ, вскоре после рождения возможно через поцелуи отца, братьев, сестер и через инфицированные игрушки [11].

Несмотря на высокую частоту инфицирования ВПЧ, папилломатоз дыхательных путей развивается не у всех. Частота встречаемости папилломатоза гортани в популяции – 2 на 100 тыс. среди взрослых и 4 на 100 тыс. среди детей, причем в случаях папилломатоза взрослых несколько чаще болеют мужчины, а среди детей склонность к нему у обоих полов одинакова [13].

Таким образом, присутствие специфического вируса для развития папилломатоза гортани недостаточно для развития заболевания, необходимы поиски механизмов активации вируса.

Известно, что клеточный иммунитет играет важную роль в контроле ВПЧ-опосредованных заболеваний. Т-клетки распознают белки на поверхности вируса в соответствии специфической последовательности малых пептидов, представленной системой HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens – антигены лейкоцитов человека).

HLA, главный комплекс генов тканевой (гисто-) совместимости человека (другое название – MHC – major histocompatibility complex), компактно расположен на 6-й хромосоме человека. Название HLA было дано в связи с тем, что эти молекулы наиболее полно представлены на поверхности лейкоцитов. Каждый человек обладает индивидуальным набором HLA-молекул и, соответственно, индивидуальным набором HLA-генов, кодирующих эти молекулы. Ребенок наследует по одному аллельному варианту (разный или одинаковый) каждого HLA-гена от своих биологических родителей. Выделяют «классические» и «неклассические» гены HLA. Главная функция белков «классических» генов

HLA – представление клеткам иммунной системы как собственных, так и чужеродных фрагментов белка, что необходимо для инициации высокоспецифического и эффективного HLA адаптивного иммунного ответа. «Классические» гены HLA подразделяют на I (A, B, C) и II класс (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1). Гены HLA класса II играют ключевую роль в развитии приобретенного иммунного ответа на антигены чужеродных белков, их основная физиологическая функция – обеспечение устойчивости человека к инфекциям, оборотной стороной которой могут являться аутоиммунные заболевания. Диагностика HLA-системы – это HLA-типирование, включающее в себя определение конкретных вариантов генов (или белков, которые они кодируют) из всех возможных.

Распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полиморфизмом, предполагают, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предопределена. Многочисленные исследования, проведенные в разных популяциях, показали, что среди женщин с раком шейки матки (РШМ), в опухолях которых определялся ВПЧ, чаще встречаются определенные варианты генов HLA I и II класса. Однако частота распространения того или иного варианта HLA I и II классов варьирует в разных популяциях.

HLA класса II – гены DRB1 и DQB1 – были оценены у 315 женщин с инвазивным РШМ и 381 контрольного субъекта. Повышенный риск РШМ (где выявлен ВПЧ 16-го типа) был связан с DRB1\*1001, DRB1\*1101 и DQB1\*0301, и снижение рисков было связано с DRB1\*0301 и DRB1\*13. Эти результаты доказывают, что определенный класс HLA II аллели или аллелей в комбинации, или гены, делают некоторых женщин более восприимчивыми к РШМ. Таким образом, выявлена ассоциация инфицирования ВПЧ 16-го типа с РШМ и HLA DQB1 0301 [14].

Ассоциация с особым классом II генных продуктов HLA с антигеном может вызвать либо стимулирующие, либо подавляющие иммунные реакции, что возможно с помощью разных подтипов. Ген DQ регулирует антиген-специфическое подавление или активацию Т-хелперов или Т-супрессоров.

Некоторые аллели главного комплекса гистосовместимости (HLA) молекулы DQ могут быть маркерами риска папилломатоза гортани, которые имеют клиническое значение в качестве биомаркеров для целевого скрининга или разработки новых методов лечения. Учитывая, что папилломатоз гортани является вирусиндуцированным заболеванием, в том числе и ВПЧ 16-го типа, возможно наличие ассоциации данного заболевания с аллелью DQB1 0301.

**Цель** – оценить встречаемость аллели DQB1 0301 главного комплекса гистосовместимости HLA у больных РПП.

## Материалы и методы

Обследованы две группы больных: 1-я – 9 человек с папилломатозом гортани и 2-я (группа сравнения) – 9 человек с хроническим ларингитом.

Первая группа пациентов обоего пола (4 мужчины и 5 женщин) в возрасте от 18 до 43 лет с диагнозом «респираторный папилломатоз гортани». В исследуемой группе только 1 больной был со взрослой формой папилломатоза гортани, 4 (44,5%) пациентов имели агрессивное течение заболевания, 3 из 9 человек были постоянными канюленосителями с детского дошкольного возраста.

Вторая группа пациентов обоего пола (6 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 27 до 63 лет: 5 (67,7%) пациентов с субатрофической формой хронического ларин-

гита и 5 (33,3%) – с гиперпластической формой хронического ларингита.

Всем пациентам производился забор венозной крови для проведения типирования генов гистосовместимости человека (HLA) II класса. HLA-типирование выполнялось по трем генам: DRB1 (13 специфичностей на уровне «низкого разрешения»: 01, 03, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16), DQA1 (8 аллелей: 0101, 0102, 0103, 0201, 0301, 0401, 0501, 0601) и DQB1 (13 аллелей: 0201, 0301, 0302, 0303, 0304, 0305, 04, 0501, 0502/4, 0503, 0601, 0602-8), – методом мультитипраймерной полимеразной цепной реакции.

## Результаты и обсуждение

При генетическом исследовании у 7 (77,8%) из 9 пациентов, страдающих РПП, выявлена аллель DQB1 0301. В то время как в группе сравнения у больных хроническим ларингитом аллель DQB1 0301 наблюдалась у 1 (11,1%) пациентки с гиперпластическим ларингитом. Учитывая небольшую группу наблюдений, полученные результаты требуют дальнейшего уточнения. Полученная закономерность не исключает наличия ассоциации папилломатоза гортани с аллелью DQB1 0301 главного комплекса гистосовместимости.

В здоровой популяции HLA DQB1 0301, по данным разных авторов, встречается от 16,05 [15] до 32% [16].

В зарубежной литературе имеются единичные исследования ассоциаций определенных генов HLA комплекса II класса с рецидивирующим папилломатозом гортани. В русскоязычной научной литературе данных о HLA-типировании при папилломатозе гортани нет. Необходимо отметить, что преобладание определенных аллелей для данного заболевания в каждой конкретной популяции может несколько отличаться и требует выявления своих закономерностей.

Для респираторного папилломатоза V. Vonagura выявил ассоциацию аллелей HLA-DRB1\*0301, DQB1\*0201 и DQB1\*0202 с тяжестью болезни, предположив, что эти аллели могут регулировать тяжесть заболевания [17]. У корейских пациентов встречаемость аллели DQB1 0301 у больных папилломатозом гортани наблюдалась в 36,4%, а в группе контроля – в 14,5% [18].

Возможно, аллель DQB1 0301 HLA-системы, выявленная при РШМ и папилломатозе гортани, является одним из механизмов активации вирусиндуцированных заболеваний.

Понимание механизмов, с помощью которых HLA DQ-гаплотипы могут моделировать тяжесть болезни, позволит дать важную информацию, необходимую для оптимизации профилактической и терапевтической вакцины против вирусиндуцированных заболеваний.

## Литература

1. Мирошниченко Е.И., Меркулова Е.П., Баранова Е.А. Факторы риска респираторного папилломатоза детей. *Folia Otorhinolaryng* 2014; 20 (3): 53–60.
2. Gissmann L, Diehl V, Schultz-Coulon HJ, Hausenzur H. Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J Virol* 1982; 44: 393–400.
3. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А., Катинас Е.Б. Современные подходы к комбинированному лечению рецидивирующего респираторного папилломатоза. *Вестн. оториноларингологии*. 2008; 4: 29–37.
4. Strong MS, Vaughan CW, Cooperband SR et al. Recurrent respiratory papillomatosis: management with the CO2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85: 508–16.
5. Ullmann On the actiology of laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngology* 1923; p. 317–25.
6. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987; 97: 678–85.
7. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2010; 118 (6–7): 450–4.
8. Антонию В.Ф., Мицконас А.С., Антонию Т.В., Матела И.И. Папилломатоз гортани. Роль вируса папилломы человека, перспективы диагностики и лечения. *Вестн. оториноларингологии*. 2004; 3: 23–6.
9. Katsenos S, Becker HD. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, diffi cult to treat, with potential to lung cancer transfor-

mation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol* 2011; 4 (1): 162–71.

10. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2010; 118 (6–7): 494–509.

11. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MA et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (11): 1181–8.

12. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology* 2009; 6 (83): 1–12.

13. Goon P, Sommex C, Jani P et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2008; 265 (2): 147–51.

14. Madeleine MM, Brumback B, Cusbing-Haugen KL et al. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study. *J Infect Dis* 2002; 186: 1565–74.

15. Delgado JC. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1\*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA*; 93: 8569–71.

16. Frank C et al. Molecular Analysis of Major Histocompatibility Complex Alleles Associated with the Lupus Anticoagulant. *J Clin Invest* 1991; 87: 1490–5.

17. Bonagura V, Vambutas A, DeVoti J et al. HLA alleles, IFN-gamma responses to HPV-11 E6, and disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol* 2004; 65 (8): 773–82.

18. Song EY, Shin S, Park KU et al. Associations of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles with severe recurrent respiratory papillomatosis in Korean patients. *Hum Immunol* 2013; 74 (8): 961–4. Doi: 10.1016/j.humimm.2013.04.020.

## Современные тенденции в лечении острой сенсоневральной тугоухости

А.Г.Атанесян

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

### Резюме

В статье представлен обзор современных сведений по лечению острой сенсоневральной тугоухости (ОСНТ). Отмечено, что в настоящее время среди всех методов лечения наиболее эффективным методом является стероидная терапия. Представлены и проанализированы результаты современных исследований относительно эффективности разных методов лечения ОСНТ; алгоритм лечения ОСНТ.

**Ключевые слова:** острая сенсоневральная тугоухость, стероидная терапия, интратимпанальная стероидная терапия.

### Current trends in the treatment of acute sensorineural deafness

A.G. Atanesian

### Summary

The paper presents an overview of current information on the treatment of acute sensorineural hearing loss. It is noted that at the present time among all treatments the most effective method is steroid therapy. Presented and analyzed are the results of current research on the effectiveness of different methods of treatment of acute sensorineural hearing loss; algorithm for the treatment of acute sensorineural hearing loss.

**Key words:** acute sensorineural hearing loss, steroid therapy, intratympanic steroid therapy.

### Сведения об авторе

Атанесян Арусак Грачьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: arusyak@inbox.ru

Острую сенсоневральную тугоухость (ОСНТ) впервые описал De Kleyn в 1944 г. С тех пор проведено огромное количество исследований, посвященных данной патологии, однако, наверное, нет ни одного ЛОР-заболевания, где было бы такое количество противоречий как по этиологии и патогенезу заболевания, так и в отношении лечения.

В настоящее время для лечения ОСНТ предложено огромное количество разных препаратов, методов и схем лечения. К ним относят: разные вазоактивные и гемодилюционные препараты, гипербарическую оксигенацию, седативные препараты, диуретики, простагландин E<sub>1</sub>, витамины B, E и C, экстракорпоральные методы, стероидные препараты и т.д.

Так как причину ОСНТ удастся найти редко, лечение проводится в основном эмпирически.

Спонтанное восстановление слуха, по разным данным, наблюдается в 30–65% случаев. Выздоровление наблюдается в 90% случаев при незначительной потере слуха и 5% – в случаях глубокого снижения слуха [4]. Слух лучше восстанавливается при снижении менее 80 дБ [5], по некоторым данным, прогноз уже ухудшается при снижении более 50 дБ [6].

Также этот показатель может зависеть от таких факторов, как наличие головокружения и/или других вестибулярных нарушений (прогноз ухудшается), возраст пациента (возраст старше 60 и младше 16 ухудшает прогноз), состояние слуховой функции на противоположное ухо, тип аудиограммы, уровень разборчивости речи. Начатое лечение более чем через 2 нед от начала заболевания имеет негативное влияние на про-

гноз выздоровления. Высокое артериальное давление и сахарный диабет (СД) также являются прогностически неблагоприятными факторами [7].

Схемы лечения ОСНТ отечественных и зарубежных авторов отличаются друг от друга. В большей мере это касается принятого за рубежом «золотого стандарта» – лечения с помощью стероидных препаратов.

Существует огромное число работ, посвященных лечению ОСНТ, среди них лишь немногие являются рандомизированными контролируруемыми исследованиями (РКИ).

В России до сих пор основным методом лечения чаще всего является сосудистая терапия, направленная на улучшение кровообращения внутреннего уха.

L. Zivic и соавт. в своем исследовании применяли такие вазоактивные препараты, как пентоксифиллин и ксантинола никотинат в сочетании с витаминами. Авторы показали хорошие результаты при применении этих препаратов: полное выздоровление наблюдалось у 62% с минимальным и незначительным снижением слуха; слух частично восстановился у 24% с умеренным снижением слуха; у пациентов с тяжелой или глубокой потерей слуха улучшения не наблюдалось. Авторы приводят положительные результаты, которые, однако, не отличаются от уровня спонтанного восстановления слуха; более того, в исследовании нет группы контроля [8].

Многие авторы оценивали действие разных вазоактивных и гемодилюционных препаратов, таких как пентоксифиллин, декстран, гинкго билоба, нифедипин и их разные комбинации [9–12]. Не было получено достоверных различий между основной и контрольной группами.