

УДК 616.22-006.52:616.231-006.52

СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ С ОЗЛОКАЧЕСТВЛЕНИЕМ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ В ЛЕГКИЕ

Филатова Е.А., Бердников Р.Б., Мальцева А.С., Цвиренко А.С.,

Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. Представлено клиническое наблюдение случая рецидивирующего течения папилломатоза гортани в течении всей жизни человека с озлокачествлением и малигнизацией, которые были выявлен в возрасте 28 лет.

Ключевые слова: папилломатоз, рецидив, опухоль

OBSERVATION THE RECURRENT PAPILLOMA OF THE THROAT WITH MALIGNANT AND METASTASES IN LUNGS

Filatova E.A., Berdnikov R.B., Maltseva A. S, Tsvirenko A. S.,

Ural Research Institute for Phthisiopulmonology

Summary. Clinical observation of a case of a recurrent current of a papillomatosis of a throat during all human life with malignant and metastases which were is presented it is revealed at the age of 28 years.

Keywords: papillomatosis, recurrence, tumor

Новообразования верхних дыхательных путей встречаются сравнительно часто и составляют около 6-8% новообразований человека всех локализаций [1]. Среди доброкачественных опухолей гортани наиболее распространенными являются папилломы и сосудистые опухоли [1].

Папиллома - доброкачественная фиброэпителиальная опухоль верхних дыхательных путей, представляющая собой одиночные или чаще множественные сосочковые выросты, приводящая к нарушению голосообразовательной и дыхательной функций, нередко рецидивирующая [1]. Рецидивирующий респираторный папилломатоз (папилломатоз гортани, ювенильный респираторный папилломатоз) - доброкачественная фиброэпителиальная опухоль вирусной этиологии, развивающаяся из плоского или переходного эпителия, поражающая слизистую оболочку дыхательных путей, преимущественно гортани и склонная к рецидивированию после удаления [2]. Папилломатоз - наиболее частая доброкачественная опухоль гортани и вторая по частоте причина охриплости у детей, истинная распространённость рецидивирующего респираторного папилломатоза неизвестна. При исследовании частоты развития рецидивирующего респираторного папилломатоза в Дании (с охватом около 50% населения) обнаружено, что заболеваемость папилломатозом гортани составляет 3,84 на 100 000 населения в целом; среди детей — 3,62 на 100 000, а среди взрослых — 3,94 на 100 000. В США ежегодно регистрируют около 2500 новых случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей (0,6-4,3 на 100 000) и 3600 случаев у взрослых (1,6-3,8 на 100 000) [2].

Отечественная статистика данными о частоте рецидивирующего респираторного папилломатоза не располагает [2]. Имеются сведения, что в основном заболевание у детей протекает более агрессивно, однако у взрослых отмечается высокий риск малигнизации. Ряд авторов считает, что почти у 60% детей симптомы заболевания возникают в течение первых 3 лет жизни; у взрослых пик заболеваемости приходится на возраст 20-30 лет [2,4]. Другие авторы регистрируют заболевание у детей до 10-летнего возраста, но чаще всего на 2-5 году жизни [1]. В литературе есть сведения о врождённом папилломатозе гортани и о возникновении заболевания в возрасте 84 лет [2]. При половом созревании нередко наблюдается прекращение роста папиллом,

однако если опухоль сохраняется у взрослого, то вероятность ее малигнизации резко возрастает и составляет 15-20% [1].

Этиологическим фактором папилломатоза является вирус папилломы человека из семейства паповавирусов [1]. В настоящее время обнаружено более 100 типов вируса папилломы человека, определяемых в первично доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи и слизистых оболочек. Геномная организация всех папиллома-вирусов сходная [2]. Однако при папилломатозе чаще обнаруживают типы 6, 11 или их сочетание.

Патогенез. Вирус папилломы человека инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия и отличается высоким тропизмом именно к этому слою клеток [2]. Достаточно единичных вирусных частиц, чтобы вызвать инфекционный процесс [2]. Реактивация вируса папилломы человека, по-видимому, может быть вызвана иммунодепрессивным состоянием больного, интеркуррентным заболеванием, травмой, инфекцией и другими причинами [2]. К ним относятся: хроническое раздражение слизистых оболочек различными вредными агентами, снижающее защитные реакции, аллергические реакции, инфекционные заболевания, дисбаланс нейрогуморальной, эндокринной систем организма, приводящие к местным нарушениям трофики слизистой оболочки и сдвигам в гомеостазе, нарушение обмена кальция, магния, цинка и др. [2]. Механизм активации вируса папилломы человека до настоящего времени не изучен. Однако известно, что необходимое условие активации вируса, перехода болезни в явную форму - плоскоклеточная метаплазия дыхательного эпителия [2].

Механизм распространения папиллом из гортани на нижележащие отделы дыхательных путей неясен и обычно происходит у больных с трахеостомой [2]. Одним из факторов, провоцирующих как развитие рецидивирующего респираторного папилломатоза, так и рецидив опухоли, может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и/или фаринголарингеальный рефлюкс, которые обнаруживаются у всех пациентов с этим недугом [2].

Основными симптомами заболевания являются охриплость голоса, доходящая до афонии, и постепенное затруднение дыхания, которое может перейти в удушье в результате обтурации просвета гортани опухолью [1]. Рецидивирующий респираторный папилломатоз у детей, особенно младшего возраста, клинически может протекать злокачественно, что обусловлено бурным ростом папиллом в самом узком участке дыхательных путей; в ряде случаев приходится оперировать больных ежемесячно, а иногда и чаще [2]. Спонтанную ремиссию наблюдают приблизительно в 25% случаев [2]. Папилломатоз лёгких — самая редкая форма рецидивирующего респираторного папилломатоза; в мировой литературе описано лишь несколько десятков таких больных. В большинстве случаев это заболевание развивается у хронических трахеальных канюленосителей [2,5]. У большинства больных, страдающих папилломатозом лёгких, происходит малигнизация процесса, заканчивающаяся летальным исходом [2].

Диагностика основывается на характерной эндоскопической картине и результатах гистологического исследования биопсийного материала. Осмотр и манипуляции в гортани у детей выполняются под наркозом при прямой ларингоскопии; у взрослых основным методом осмотра является непрямая ларингоскопия. В настоящее время высокоинформативным методом исследования гортани является микроларингоскопия [1].

Лечение. Папилломы могут быть удалены у взрослых под местной анестезией эндоларингеально при непрямой ларингоскопии, у детей - обязательно под наркозом с использованием прямой эндомикроларингоскопии с последующим гистологическим исследованием. Иногда при поражении всех отделов гортани не удается за один раз удалить опухоль полностью, поэтому вмешательство производится в несколько этапов. [1].

Эффективной оказалась ультразвуковая дезинтеграция папиллом, а также лазерная фотодеструкция, для проведения которой применяются хирургический CO₂ - лазер, ИАГ-неодимовый и ИАГ-гольмиевый лазеры.

Отмечены высокая точность воздействия луча лазера, возможность удаления папиллом из трудно доступных отделов гортани, малая кровоточивость, хороший функциональный эффект[1,3].

С целью урежения рецидивов папилломатоза: проспидин внутримышечно, внутривенно и местно в виде мази; препараты интерферона (реаферон, виферон, интрон-А); лейкомакс, зовиракс (ацикловир), дискретный плазмаферез и др. [2].

Профилактика. В настоящее время к применению разрешена квадريفалентная рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека, защищающая от инфицирования вируса папилломы человека типов 6,11,16 и 18. Вакцина разработана для профилактики большинства ассоциированных с этими вирусами заболеваний (рак шейки матки, диспластические состояния шейки матки и влагалища, остроконечные кондиломы) и показала свою высокую эффективность в нескольких двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях[2].

Мы приводим клинический случай рецидивирующего папилломатоза гортани и трахеи у женщины 28 лет, обследовавшейся в ФГБУ УНИИФ Минздрава России в диагностическом отделении с целью уточнения этиологии процесса.

При поступлении предъявляла жалобы на осиплость голоса, одышку при умеренной физ. нагрузке, дискомфорт в нижней трети грудной клетки слева. Из анамнеза известно, что в возрасте 1 года ей установлен диагноз папилломатоза гортани. В течении жизни удаление папилломы с помощью ультразвуковой коагуляции осуществлено более 40 раз. В возрасте двух лет установлена трахеофистула. В 15 летнем возрасте впервые выявлены изменения в легких при профилактическом флюорографическом исследовании. Заподозрен гранулематоз Вагенера, но лечение не получала. Регулярно проводились компьютерная томография органов грудной клетки

(КТ ОГК). С 2009г. описана отрицательная динамика в виде увеличения количества полостей с 2-х сторон. Двухкратно предпринимались попытки противовирусного лечения арбидолом, но через 1-2 недели отмечался усиленный рост папиллом. В 2013г. (25 летнем возрасте) проведено гистологическое исследование образований в гортани. Гистологически описана плоскоклеточная папиллома гортани. Цитологическая картина соответствовала дисплазии клеток плоского эпителия, имелись признаки папилломовирусной инфекции. Проконсультирована в сентябре 2015г. в УНИИФ. Установлен диагноз: поликистоз легких. Бронхоэктазия нижних долей обоих легких и верхней доли левого легкого. Цирроз базальных сегментов левого легкого. Хронический гиперпластический ларингит. Рецидивирующий папилломатоз гортани и трахеи. Трахеофистула.

С июня 2016г. отметила постепенное нарастание дискомфорта в левой половине грудной клетки, стала повышаться температура тела до 38С. В течение недели принимала антибактериальные препараты и муколитики. На фоне лечения отметила уменьшение боли слева, снижение температуры тела до 37,5С. При проведении КТ ОГК от 08.07.16 выявлены периферические образования 1-2 с обоих легких. ANCA - отрицательный. Тубконтакт не установлен.

Общее состояние при поступлении удовлетворительное. Сознание ясное. Настроение ровное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы чистые, бледные. Тургор сохранен. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, отмечалась пастозность лица без периферических отеков. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Суставы не изменены. Грудная клетка правильной формы. Обе половины ее одинаково участвовали в акте дыхания. Перкуторно над легкими отмечен ясный легочный звук. В легких – везикулярное дыхание без хрипов, частота дыхания 16 в минуту. Границы сердца не смещены, не расширены. Тоны сердца – ясные, ритм правильный. Шумы отсутствуют. ЧСС 80 в минуту. АД 120/70 мм рт.ст. Пульс 70 в

минуту, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. При осмотре пищеварительной и мочевыделительной систем патологии не выявлено.

При изучении представленного рентгенархива с 2001г. по 18.08.2016 выявлено, что на рентгенограмме с 2001 имелись признаки резкого уменьшения объема нижней доли левого легкого. Эти изменения сохранялись без динамики до момента нынешней госпитализации. С 2005г. с обеих сторон на обзорной рентгенограмме определялись одиночные полости округлой формы. В 2008 слева зафиксирован пневмоторакс с равномерным незначительным коллапсом легкого в латеральных отделах, без смещения средостения. Тогда же выявлено резко уменьшение объема нижней доли, где определялись сближенные, значительно расширенные бронхи на фоне уплотненной паренхимы. В 1-2 сегментах левого легкого визуализировался фокус с фестончатыми контурами, без распада. С обеих сторон в разных отделах определялись несколько тонкостенных полостей неправильной формы, разных размеров, без уровней. В 2009г. динамики изменений в легких не зафиксировано. В 2012 значительно увеличилось количество полостей справа. Незначительно увеличились размеры фокуса в 1-2 сегментах левого легкого, а в 2013г. появился фокус во 2 сегменте справа с участком деструкции в нем, имевшиеся ранее полости увеличились в размерах. Некоторые из них объединились, приобретя неправильную форму. Затем появился фокус неправильной формы в 3 сегменте справа с фестончатыми контурами (рис. 1, 3). При проведении КТ от 08.07.2016 отмечалось резкое увеличение фокуса в 1-2 сегментах левого легкого до 45x62мм, плотность +30Н, без распада. В фокусе прослеживались бронхиальные ветви, слепо заканчивающиеся (обрыв). Справа бронх В2 не прослеживался, но в проекции его хода визуализировался участок вытянутой формы. Бронх В3 правого легкого прослеживался на всем протяжении. По КТ с 2008 и до 2016г. настоящего времени постоянно в трахее определялись пристеночные множественные полиповидные образования (рис. 4). Их размеры и локализация изменялись. К 2016г. они локализовались

преимущественно в средней трети трахеи по левой стенке. Аналогичное образование отмечено на нижней стенке дистального отдела левого главного бронха (рис.4). Слева имелись несколько локальных утолщений плевры овальной формы. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. По данным лучевого исследования в августе 2016 заподозрены полипы трахеи и главного бронха, поражение бронха второго сегмента правого легкого со стенозом 3ст., бронхоэктазы нижней доли слева, цирроз нижней доли, шаровидное образование 1-2 сегментов левого легкого с динамикой постоянного увеличения, шаровидное образование 3 сегмента справа (рис3), прогрессирующий поликистоз легких (рис. 1,2).

Пациентке была выполнена видеобронхоскопия (ФБС) аппаратом: ОЛИМПУС с анестезией лидокаином 10% - 6.0. При осмотре на задней поверхности надгортанника определялось одиночное папилломатозное образование с ворсинчатой структурой на широком основании до 0,3 см, голосовая щель треугольной формы, голосовые связки симметричны, просвет достаточный. На правой голосовой связке у передней комиссуры визуализировалось одиночное подвижное папилломатозное образование с ворсинчатой структурой, подвижное на широком основании до 0,3 см. В верхней трети трахеи по передней поверхности имелась стома до 0,6-0,7 см. В просвете трахеи и главных бронхов мокрота отсутствовала. Хрящевые кольца и мембранозные промежутки выражены хорошо. В верхней и средней трети трахеи видны одиночные папилломатозные образования до 0,3 см с ворсинчатой структурой на широком основании (рис.7, 8). В нижней трети трахеи преимущественно по левой стенке расположены папилломатозные образования с ворсинчатой структурой на широких основаниях и коротких ножках в виде группового скопления, размерами от 0,3 см до 0,5 см (рис.9), Карина бифуркации трахеи центричная остроконечная подвижная при дыхании. Устья долевых и сегментарных бронхов расположены типично, просветы их не деформированы, проходимы, свободно просматриваются до бронхов 4 порядка, за исключением устья В2 справа, которое полностью

облитерировано, не проходимо. Слева просветы бронхов проходимы, биопсия из В2 ВДБ слева 3 кусочка. Слизистая бронхов с диффузно выраженным отеком, незначительно гиперемирована, сосудистый рисунок не четкий. Контактная кровоточивость не выражена. Трахеобронхиальной дискенезии нет. Выполнена биопсия из образований нижней трети трахеи. Получено 4 биоптата. Выполнена трансbronхиальная биопсия легких (ТББЛ) из В2 верхнедолевого бронха справа. Взят аспират на ВК.

Полученный биопсийный материал был отправлен на гистологическое исследование. В материале, полученном, при ТББЛ определялись фрагменты респираторной ткани размерами 1-2 мм с фокусами организующейся карнификации и мелкими участками склероза. Морфологический субстрат поражения лёгких в данном материале не выявлен. Материал исследован на серийных срезах. При исследовании образований трахеи (фрагменты размерами 1-3 мм.) определялись образования с папилломатозными выростами, покрытыми пролиферирующим многослойным плоским эпителием со слабыми признаками ороговения. Во многих участках отмечалось укрупнение и гиперхромия ядер эпителиальных клеток с единичными митозами. Получено заключение о наличии папилломы с участками дисплазии низкой степени (рис.10, 11). Высказано предположение об ассоциации заболевания с HPV-инфекцией.

Для уточнения морфологического субстрата измененной легочной ткани была произведена трансторакальная игловая биопсия образования верхней доли левого легкого под МСКТ навигацией (аппарат GE Optima 600 64 среза с ПО, предназначенным для выполнения биопсии) иглой 16G 1,7мм) (рис. 5,6). Выполнено 2 вкола, получено 2 столбика ткани белесого цвета, препарат перенесен в раствор формалина, материал из иглы взят на посев (неспецифическая микорофлока и МБТ). На момент окончания исследования легкое расправлено. При гистологическом исследовании полученного материала обнаружен умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак,

G2. Более вероятны метастазы из озлокачествлённой папилломы трахеобронхиального дерева (рис. 12,13). КУМ в материале не найдены.

В результате обследования установлен диагноз: периферический сг левого легкого (умеренно-дифференцированный плоскоклеточный сг, G2). М поражение легких. T3N1M1. Поликистоз легких. Бронхоэктазия нижних долей обоих легких и верхней доли левого легкого. Цирроз базальных сегментов левого легкого. Хронический гиперпластический ларингит. Рецидивирующий папилломатоз гортани и трахеи. Трахеофистула. ДН 1 ст. Рекомендовано лечение и наблюдение у онколога.



Рисунок 1. Справа в нижней доле – тонкостенные полости (1), слева в верхней доле фокус с фестончатыми контурами, без распада (гистологически подтвержден умеренно дифференцированный плоскоклеточный с-г G2) (2).

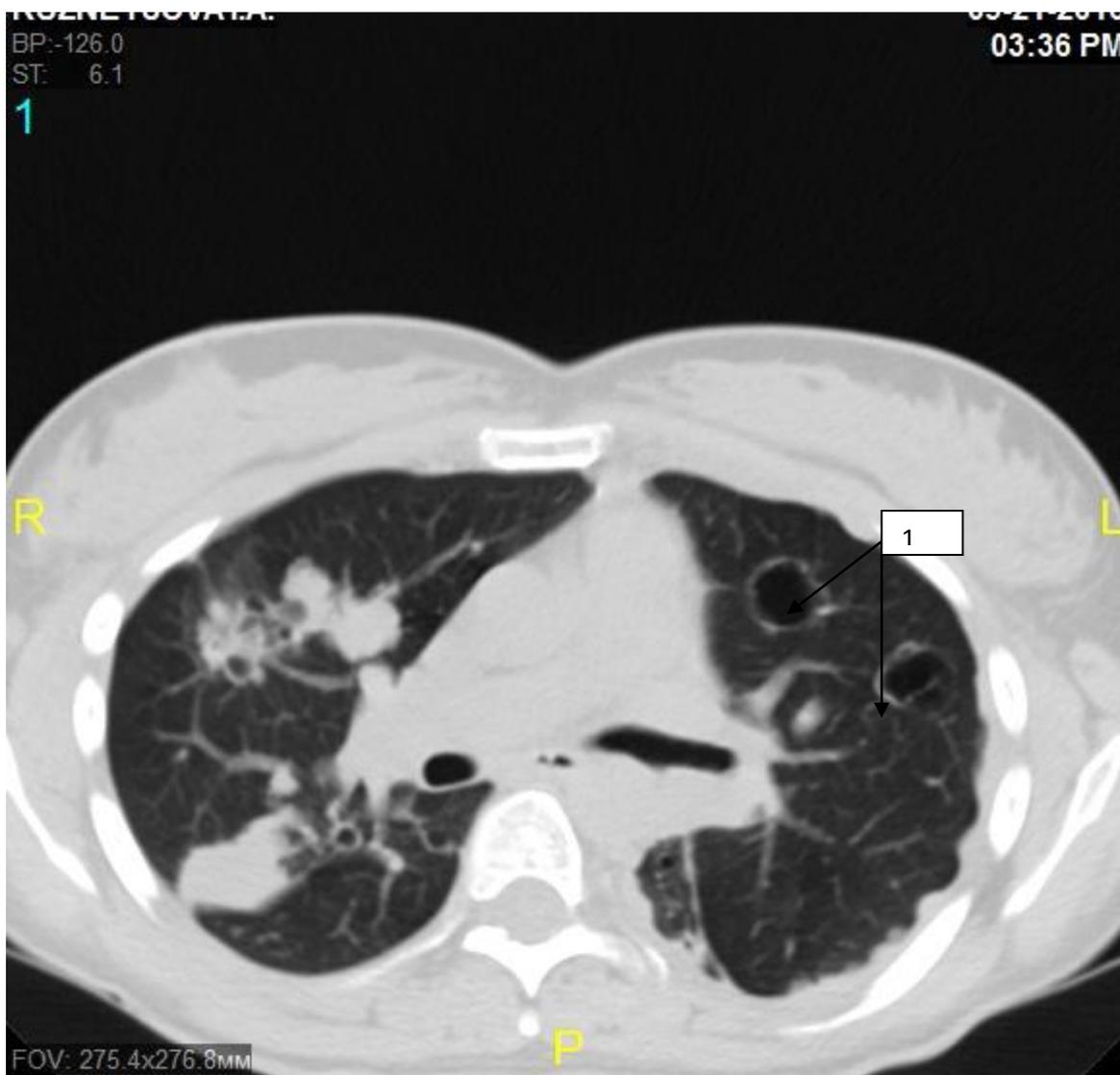


Рисунок 2. Тонкостенные полости в нижней доле левого легкого (1)

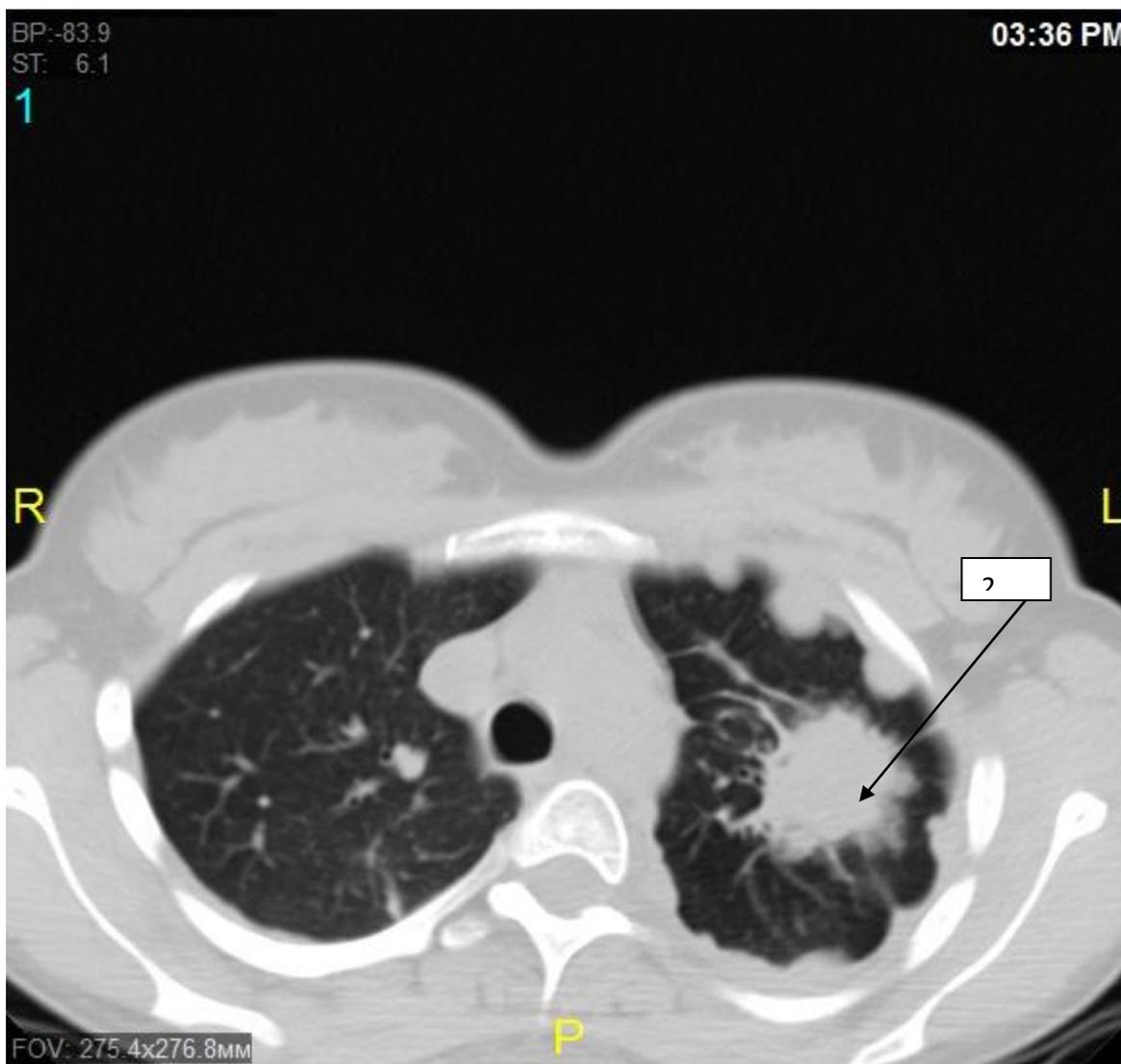


Рисунок 3. Справа в нижней доле – фокус с фестончатыми контурами, без распада (2), гистологически подтвержден умеренно дифференцированный плоскоклеточный с-г G2 .

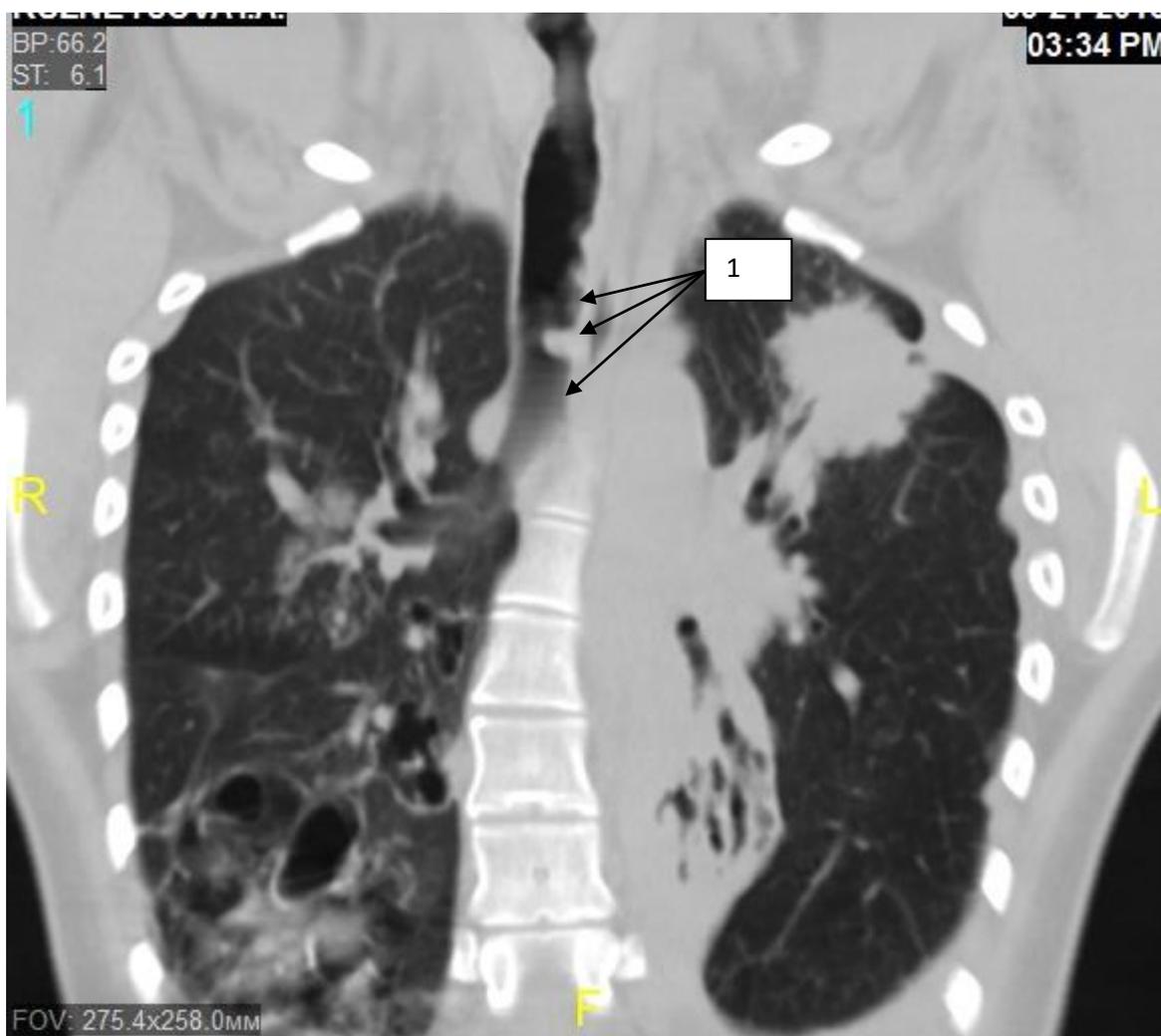


Рисунок 4. В трахее визуализируются множественные полиповидные пристеночные образования в средней трети трахеи по левой стенке (1)



Рисунок 5. Трансторакальная игловая биопсия образования верхней доли левого легкого (1) под МСКТ навигацией (аппарат GE Optima 600 64 среза с ПО, предназначенным для выполнения биопсии) иглой 16G 1,7мм (2)).

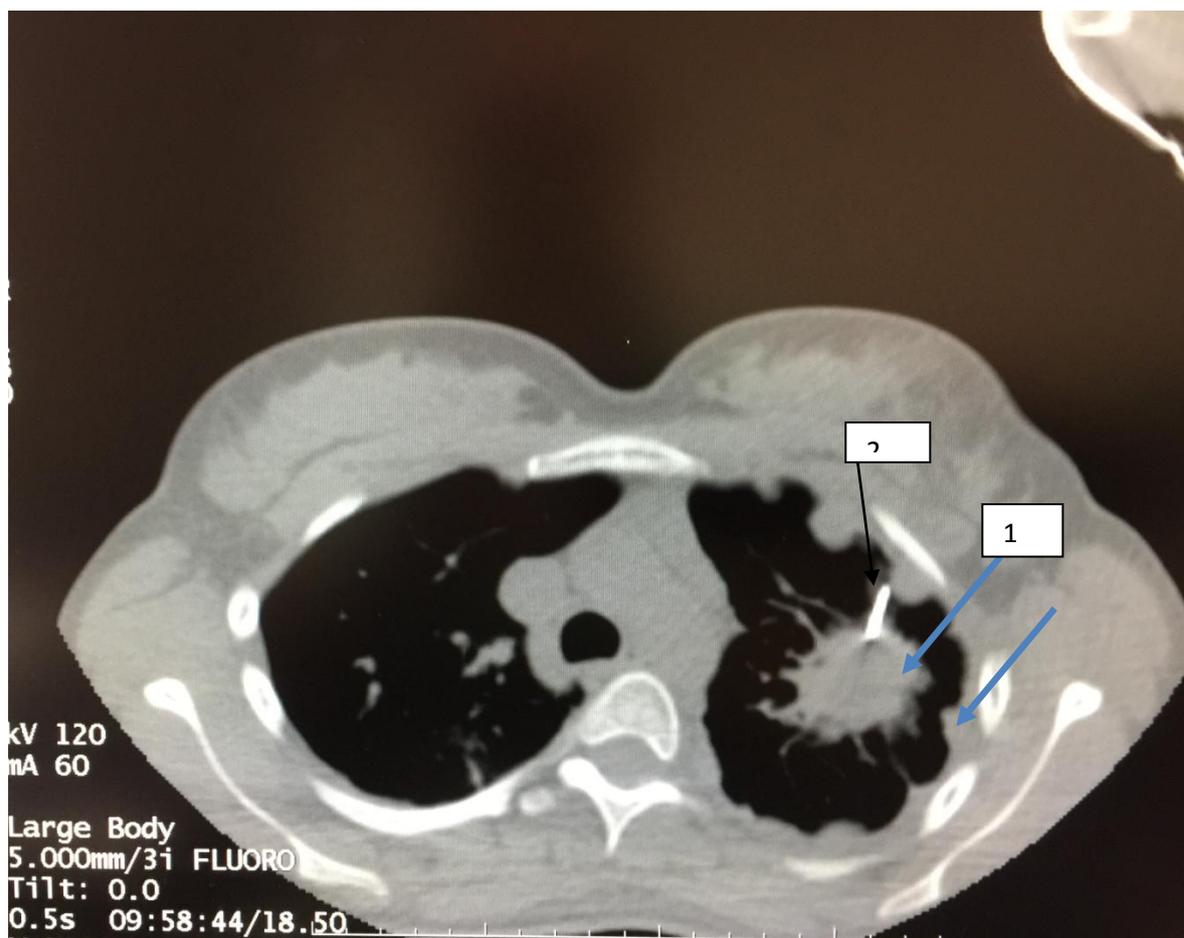


Рисунок 6. Трансторакальная игловая биопсия образования верхней доли левого легкого (1) под МСКТ навигацией (аппарат GE Optima 600 64 среза с ПО, предназначенным для выполнения биопсии) иглой 16G 1,7мм (2)).

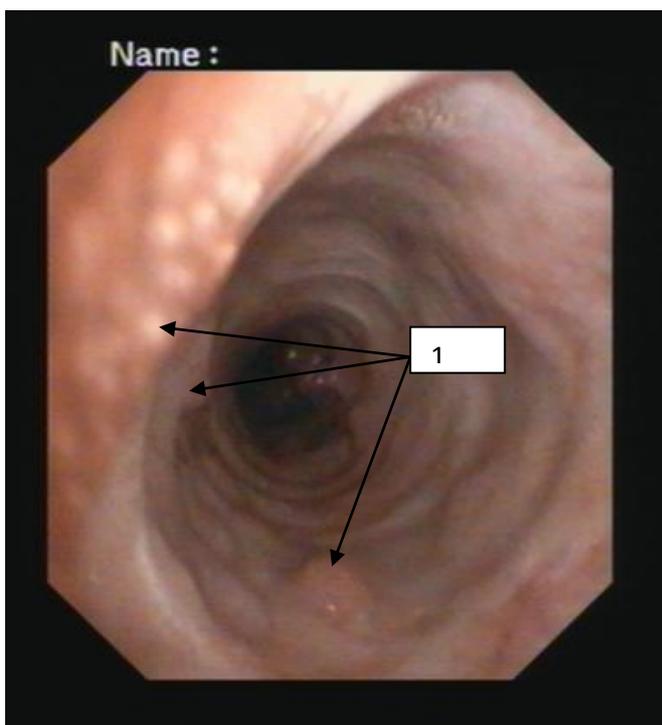


Рисунок 7. Папилломатозное образование верхней трети трахей (1)



Рисунок 8. Папилломатозные образования средней и нижней трети трахеи

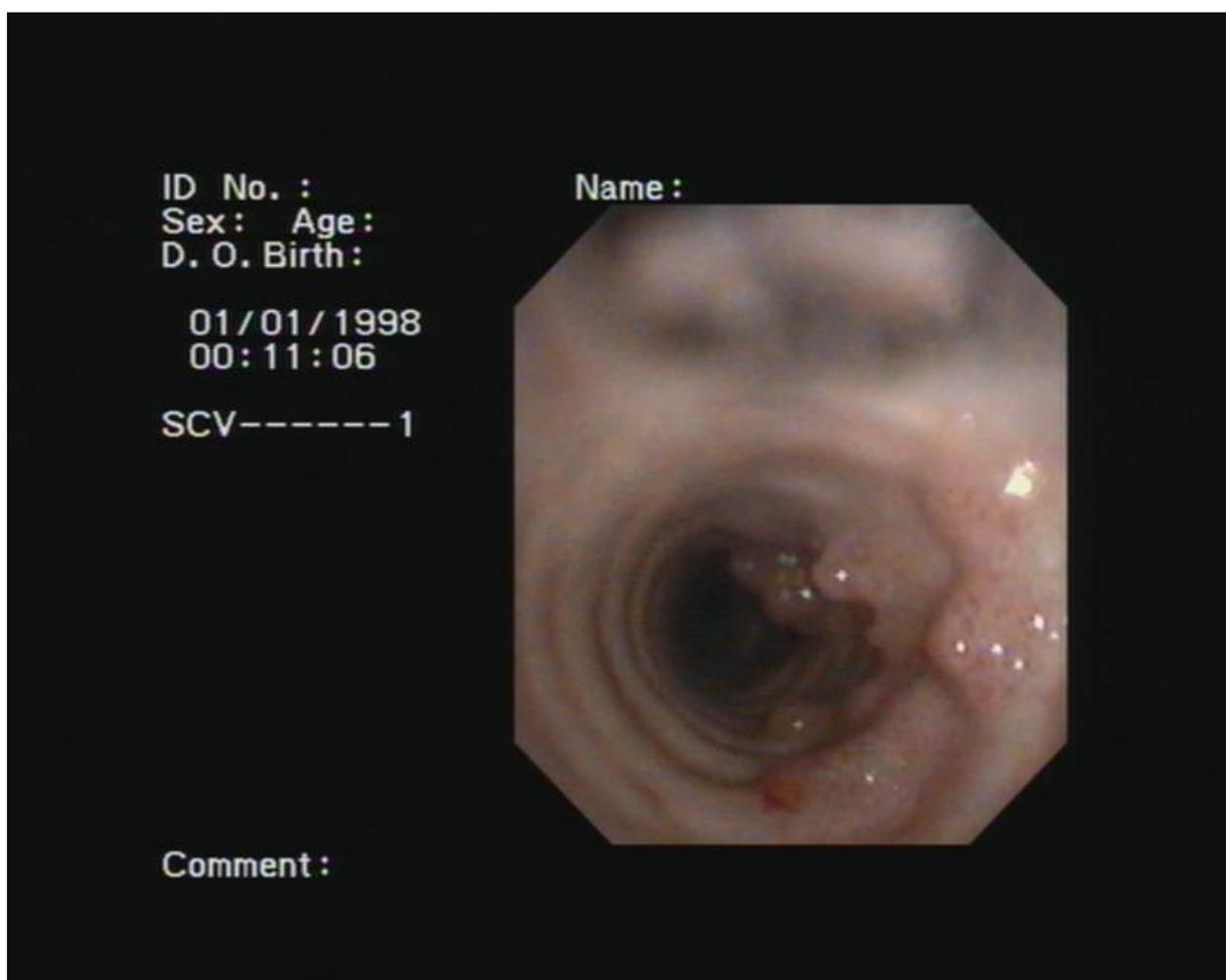


Рисунок 9. Папилломатозные образования нижней трети трахеи

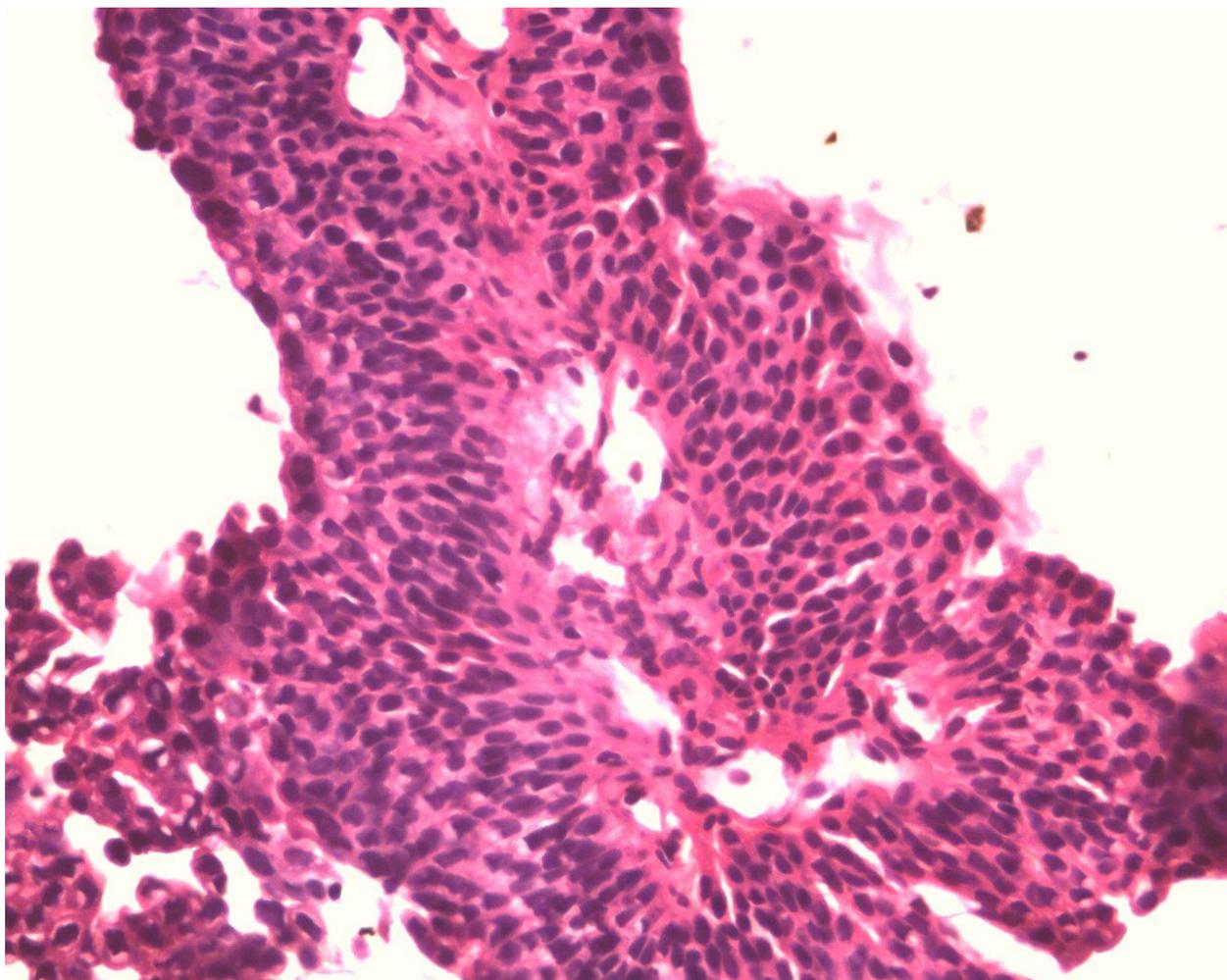


Рисунок 10. Папиллома с участками дисплазии низкой степени (материал получен при трансбронхиальной биопсии легких из В2 верхнедолевого бронха справа).

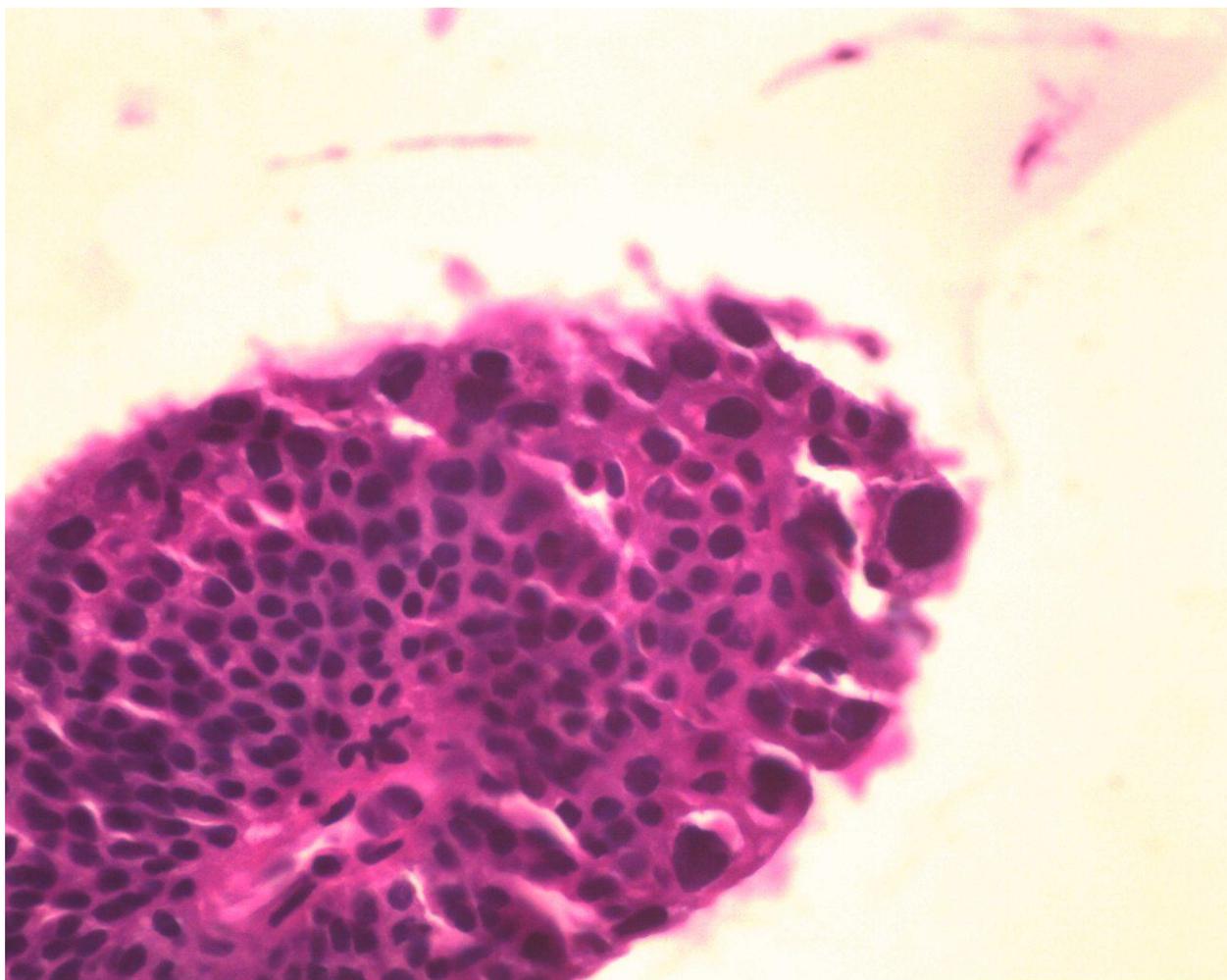


Рисунок 11. Папиллома с участками дисплазии низкой степени (материал получен при трансбронхиальной биопсии легких из В2 верхнедолевого бронха справа).

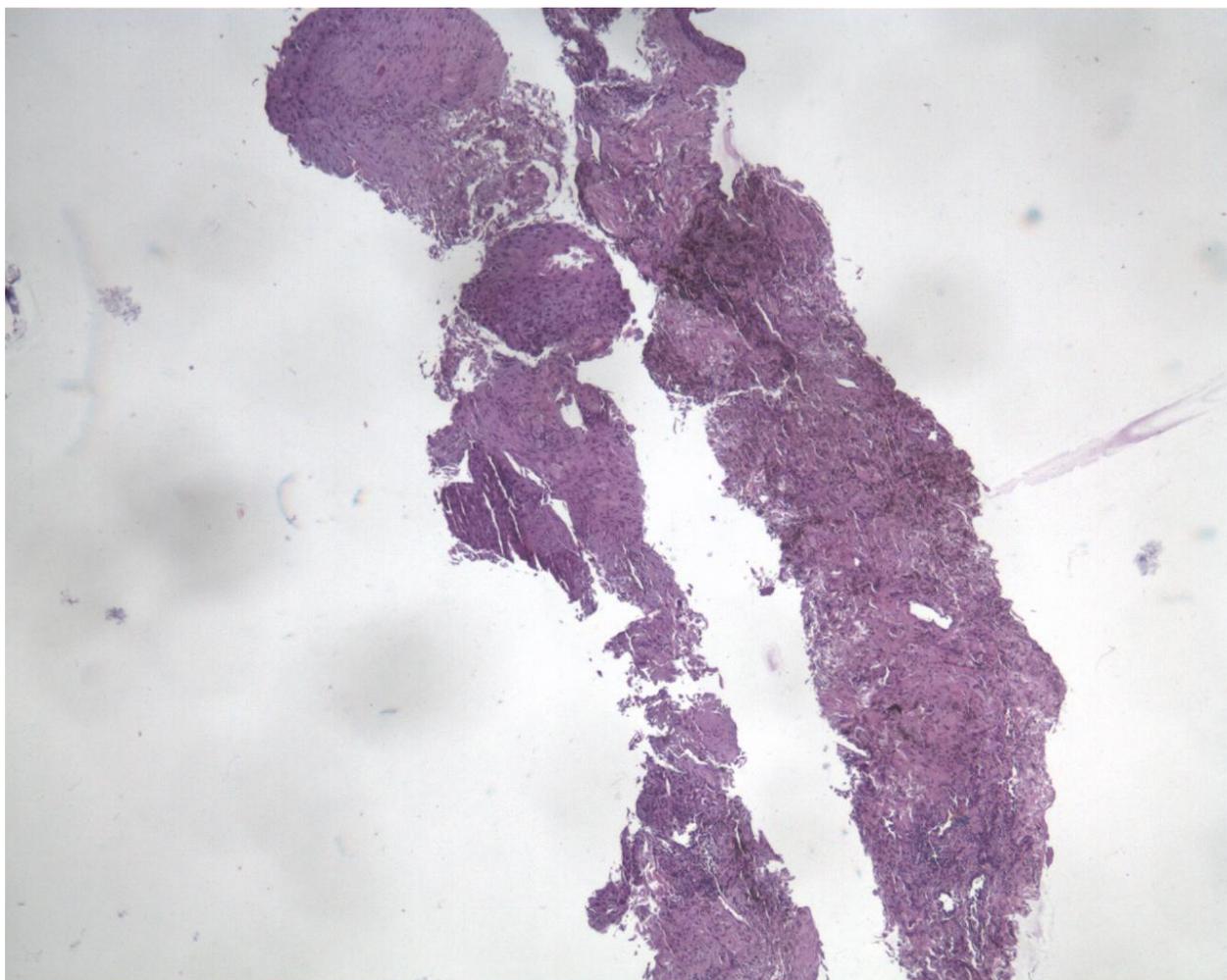


Рисунок 12. Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак, G2.(Материал полученный при трансторакальной биопсии легкого под МСКТ- навигацией).

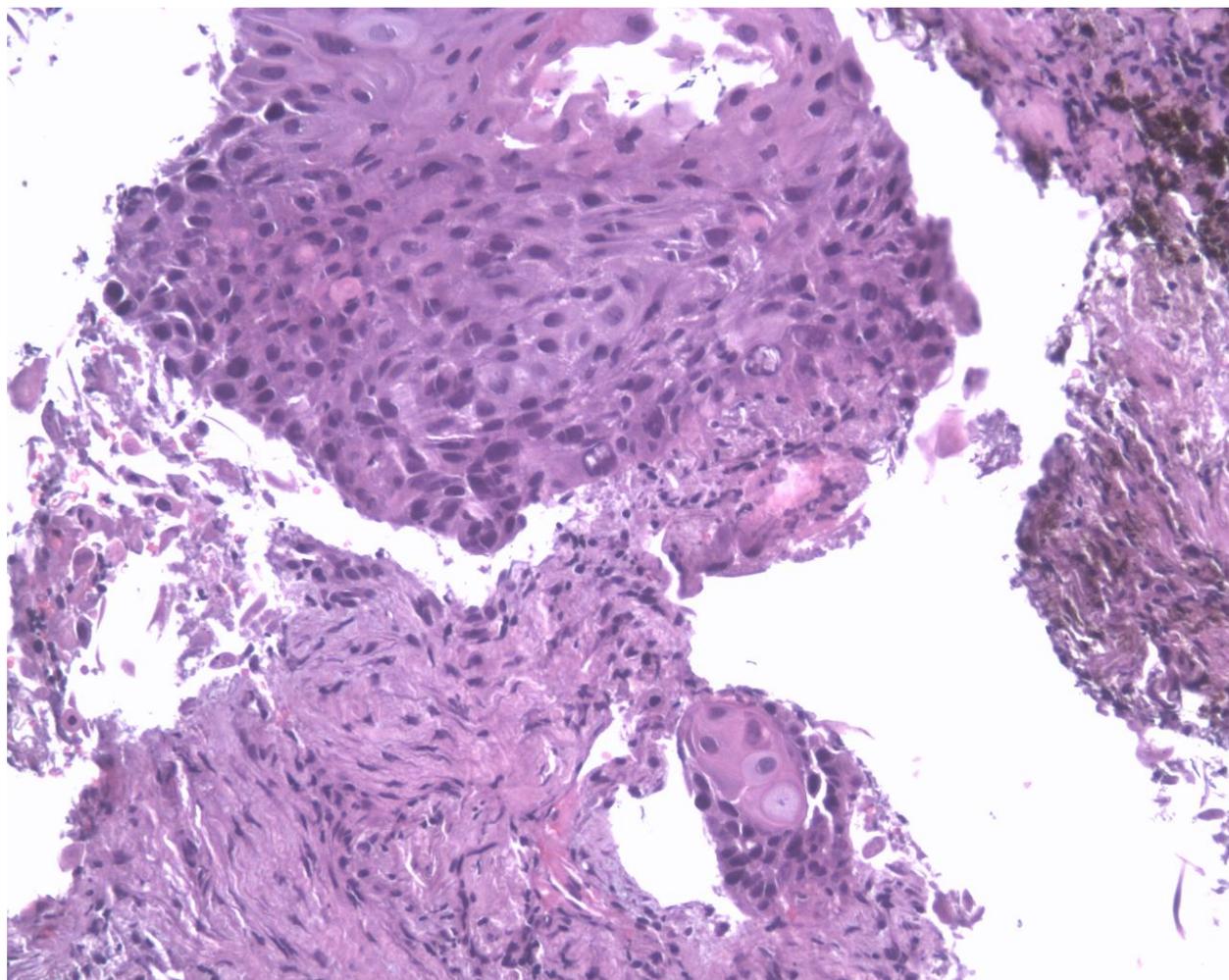


Рисунок 13. Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак, G2.(Материал полученный при трансторакальной биопсии легкого под МСКТ- навигацией).

Список литературы

1. Оториноларингология: учебник для вузов / В. Т. Пальчун, М. М. Магомедов, Л. А. Лучихин. - 2-е изд., испр. и доп. - 2008. - 656 с. : ил.
2. Свистушкин В.М. (ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ), Егоров В.И. Мустафаев Д.М. (ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва), Волкова К.Б. (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России) «РМЖ» №9 от 05.05.2014 стр. 662
3. Arroyo H.H., Neri L., Fussuma C.Y., Imamura R., "Diode laser for laryngeal surgery: A systematic review", 2016, «International Archives»
4. Siegel B., Smith L.P., "Management of complex glottic stenosis in children with recurrent respiratory papillomatosis", 2013, "International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology", "77", "10", "1729", "1733", "https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84884286251&doi=10.1016%2fj.ijporl.2013.08.003&partnerID=40&md5=11efa1cf786ac5796355af28fc961654", "Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, United States
5. Guo Y.L., Zhang T.S., "[Long-term therapeutic effects of tracheotomy on children with recurrent laryngeal papillomatosis].", 2012, "Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery", "47", "12", "969", "973", "https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84891694614&partnerID=40&md5=6ab1f2f501158bbca524a60154704a63", "Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Kunming Children's Hospital, Kunming 650034, China.", "Guo, Y.L., Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Kunming Children's Hospital, Kunming 650034, China.

Ответственный за переписку:

Филатова Елена Анатольевна 8-343-333-44-31,
e-mail: elena.filatowa2009@yandex.ru