

Рецидивирующий респираторный папилломатоз с вовлечением легких и малигнизацией

М.А.Рябова, В.П.Молодцова, Г.В.Портнов , А.Л.Акопов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является одной из сложнейших проблем среди доброкачественных опухолей верхних и нижних дыхательных путей. Диссеминация опухолевого процесса и поражение легочной ткани не только создают вероятность малигнизации, но и усложняют выбор тактики лечения и во многом ограничивают хирургические возможности, обуславливая необходимость мультидисциплинарного подхода. **Материалы и методы.** С 2000 г. по настоящее время пациенты с РРП ($n = 190$) получали лечение в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У 5 (2,6 %) больных (2 мужчин и 3 женщины) с агрессивным течением заболевания выявлены изменения в легочной ткани. **Результаты.** Представлена клиническая характеристика пациентов и исходы течения поражения легких при РРП. У 4 пациентов установлена малигнизация опухоли в виде веррукозной карциномы верхней трети трахеи с прорастанием в мягкие ткани шеи ($n = 1$) и злокачественное перерождение очага в паренхиме легких ($n = 3$). **Заключение.** По данным представленных редких наблюдений продемонстрирован полиморфизм клинической и рентгенологической симптоматики поражения трахеобронхиальной системы и легких папилломатозным процессом.

Ключевые слова: респираторный папилломатоз, папилломатоз легких, малигнизация папилломатоза.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Для цитирования: Рябова М.А., Молодцова В.П., Портнов Г.В., Акопов А.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз с вовлечением легких и малигнизацией. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 261–269. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-261-269

Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement and malignant transformation

Marina A. Ryabova, Valentina P. Molodtsova, Gleb V. Portnov , Andrey L. Akopov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Recurrent respiratory papillomatosis (RP) is one of the most challenging benign tumors of the upper and lower respiratory tract. Dissemination of the tumor process and damage to the lung tissue not only increase the likelihood of malignancy, but also complicate the choice of treatment tactics, largely limit the surgical options, and necessitate a multidisciplinary approach. **Methods.** The enrolled patients with RP have been treated ($n = 190$) in the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation, from 2000 to the present. Changes in the lung tissue were detected in 5 (2.6%) patients (2 men and 3 women) with aggressive course of the disease. **Results.** The clinical characteristics of patients and the outcomes of lung damage in RP are presented. Four patients had malignant transformation of the tumor into verrucous carcinoma of the upper third of the trachea with invasion into the soft tissues of the neck ($n = 1$) or malignant degeneration of the lesion in the lung parenchyma ($n = 3$). **Conclusion.** The presented rare observations suggest polymorphism of clinical and radiological symptoms of papillomatous damage to the tracheobronchial system and lungs.

Key words: respiratory papillomatosis, pulmonary papillomatosis, malignant transformation of papillomatosis.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This work was a non-sponsored initiative.

For citation: Ryabova M.A., Molodtsova V.P., Portnov G.V., Akopov A.L. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement and malignant transformation. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 261–269 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-261-269

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является одним из сложнейших вопросов современной ларингологии и респираторной медицины. Проблема лечения папилломатоза обусловлена отсутствием противовирусной этиотропной терапии при наличии эффективных, но не влияющих на дальнейшее течение патологического процесса методов

хирургического удаления опухоли в гортани и трахее. Эффективная тактика диагностики и лечения папилломатоза с распространением в легкие в настоящее время не выработана.

В общепринятой классификации заболевания выделяются 2 клинические формы — ювенильная и взрослая. Согласно последним тенденциям, к юве-

нильной форме относится папилломатоз, возникший в возрасте до 20 лет [1]. По разным данным, ранее этот возраст ограничивался 8–14 годами и был связан с пубертатным периодом [2, 3]. Для ювенильного папилломатоза характерны частое рецидивирование и агрессивное течение, при этом с более ранним началом связан более тяжелый прогноз заболевания. Также известно, что для ювенильной формы РРП характерно распространение на нижележащие дыхательные пути, в т. ч. легочную ткань [2, 4].

Так, по данным крупного отечественного исследования Ю.Л.Солдатского и соавт. (2007) показано, что среди включенных в исследование пациентов детского возраста ($n = 448$) частота распространения папиллом на нижележащие дыхательные пути составила около 40 (9 %), а у 20 % лиц с поражением не только гортани, но и трахеи и бронхов выявлена патология легких. У 92,5 % пациентов с поражением нижних дыхательных путей установлена трахеостома [4].

По данным обзорного исследования (2008) и анализа 101 исследования, посвященного респираторному папилломатозу, группой канадских авторов из 1 666 случаев поражения легких выявлены 55 (3,3 %) случаев папилломатоза [1]. Эти данные в целом совпадают с таковыми, представленными в статьях и обзорных исследованиях C.S.Derkay et al. [5]. Частота малигнизации процесса в легких по данным наиболее крупного метаанализа составила 16 % от числа случаев поражения легочной ткани при РРП [1].

В последнее время в диагностике папилломатоза легких отмечается положительная тенденция. Если по данным более ранних исследований поражение легких выявлялось лишь в связи с активными жалобами пациентов на дыхательные нарушения или в качестве случайной находки, то в последнее время некоторые исследователи относятся к рентгенографии грудной клетки как к скрининговому методу у пациентов группы риска [6, 7].

Ввиду отсутствия возможностей хирургического лечения терапия папилломатоза легких является намного более трудной задачей, т. к. процесс, как правило, диссеминирован [8]. Течение усугубляется при присоединении воспалительных заболеваний легких на фоне нарушения дренажной функции, при этом повышаются риски малигнизации и летальность [1].

При условном положении заболевания в ряду доброкачественных процессов, несмотря на склонность к рецидивированию, агрессивность роста и высокие риски малигнизации, возможности химиотерапевтического лечения ограничены. Хотя по данным многих зарубежных исследований [9–14] показаны обнадеживающие результаты в лечении распространенных форм папилломатоза при помощи современных химиопрепаратов (цидофовир, моноклональные антитела к рецепторам фактора роста эпителия (*Epidermal growth factor* (EGF) и эндотелиальному фактору роста (*Vascular endothelial growth factor* (VEGF))), требуется дальнейшее изучение их применения у пациентов данной группы. Кроме того, в Российской Федерации такое лечение не входит в установленные для доброкачественных процессов стандарты.

Материалы и методы

В 2000–2018 гг. пациенты с РРП ($n = 190$) получали лечение в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России).

Хроническими носителями трахеостомы являлись 22 (12 %) пациента с распространенной и часто рецидивирующей формой папилломатоза с поражением, помимо гортани, трахеи и / или бронхов.

При предоперационном обследовании хронических канюленосителей, входящих в группу риска, у 5 пациентов были выявлены изменения в легочной ткани, при этом у 3 из них поражение легких протекало бессимптомно [15, 16]. Эти пациенты ($n = 5$) были включены в группу обследования.

В рамках обследования, помимо общего осмотра оториноларинголога и сбора данных анамнеза, проводились фиброларингоскопия, трахеобронхоскопия, по необходимости – компьютерная томография (КТ) мягких тканей шеи и легких, определение иммунологического статуса. У всех больных ($n = 5$) диагноз РРП с вовлечением легочной ткани был подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов, полученных при бронхоскопии с рентгеноскопическим контролем [17].

Помимо лазерного удаления папиллом гортани, трахеи, у пациентов выполнялись аргонплазменная коагуляция папиллом нижних отделов трахеи и бронхов при бронхоскопии, фотодинамическая терапия гортани и трахеи препаратами группы производных хлорина Е6 (фотодитазин, радахлорин, системная и местная терапия препаратами интерферона, проспидия хлорида).

Клиническое течение РРП у пациентов представлено в таблице.

Результаты

Каждое приведенное в таблице клиническое наблюдение представляет интерес с точки зрения развития разных осложнений и исходов заболевания. Все пациенты ($n = 5$: 2 мужчины, 3 женщины) страдали папилломатозом с раннего детства. Возраст больных на момент выявления поражения легких составлял 18–38 лет. У всех больных отмечен длительный стаж ношения трахеостомы, при этом агрессивность течения папилломатоза, выражаемая в среднем количестве необходимых оперативных вмешательств в год за общий «стаж» заболевания, составляла 0,7–5,8. У 4 (80 %) из 5 больных наблюдалась малигнизация опухоли: в 1 наблюдении – в виде веррукозной карциномы верхней трети трахеи с прорастанием в мягкие ткани шеи, в 3 наблюдениях – в виде злокачественного перерождения очага в легком. Четкой связи между агрессивностью течения, исходом заболевания и типом вируса папилломы человека (ВПЧ) не выявлено.

Таблица

Характеристика пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом* с вовлечением легких

Table

Characteristics of the patients with recurrent respiratory papillomatosis* and lung involvement

Пациент	Возраст на момент включения в исследования, годы	Возраст дебюта / длительность заболевания	Возраст, в котором трахеостома наложена впервые, годы	Длительность использования трахеостомы, годы	Число предшествующих операций	Расчетное число операций в год	Тип ВПЧ по данным ПЦР	Исход
Пациент Ш.	38	4 года / 34 года	4	34 (постоянно с 4 лет)	≈ 130	3,8	6, 11	Веррукозная карцинома мягких тканей шеи
Пациентка Ш.	18	2 года / 16 лет	4	5 (постоянно с 13 до 18 лет)	92	5,8	6, 11 16	Рак легкого
Пациентка Х.	24	4 года / 20 лет	5	12 (с 5 до 7 и с 17 до 24 лет)	40	2	16, 57, 6, 11, 18, 59	Рак легкого
Пациент К.	30	5 лет / 25 лет	4	20 т, (с 4 до 14 и с 20 до 30 лет)	18	0,7	Нет данных	Папилломатоз легких
Пациентка Д.	34	2 лет / 32 года	23	11 (постоянно)	80	2,7	6, 11	Рак легкого

Примечание: ВПЧ – вирус папилломы человека; ПЦР – полимеразная цепная реакция; * – у всех пациентов отмечена ювенильная форма респираторного папилломатоза.

Note: *, all patients had a juvenile form of respiratory papillomatosis.

По данным представленных клинических наблюдений продемонстрирован полиморфизм клинической и рентгенологической симптоматики поражения трахеобронхиальной системы и легких папилломатозным процессом.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент Ш. 38 лет наблюдался в ЛОР-клинике с 2008 г.

Неоднократно производилось лазерное удаление папиллом гортани в вестибулярном и подскладковом отделах, папиллом трахеи – выше уровня трахеостомы. В 2012 г.

впервые в связи с изменениями на рентгенограмме органов грудной клетки была выполнена мультиспиральная КТ органов грудной клетки и выявлены изменения, характерные для папилломатоза (рис. 1А, В). Патологический процесс в легких развивался по типу формирования новых мягкотканых очагов, которые в дальнейшем превращались в полостные образования. У пациента не наблюдалось симптомов дыхательной недостаточности, спонтанных пневмотораксов.

За период наблюдения, помимо очевидного прогрессирования процесса в легких по данным КТ, отмечалось прогрессирование местного процесса в трахее с распространением на ее среднюю треть в виде рубцово-грануля-

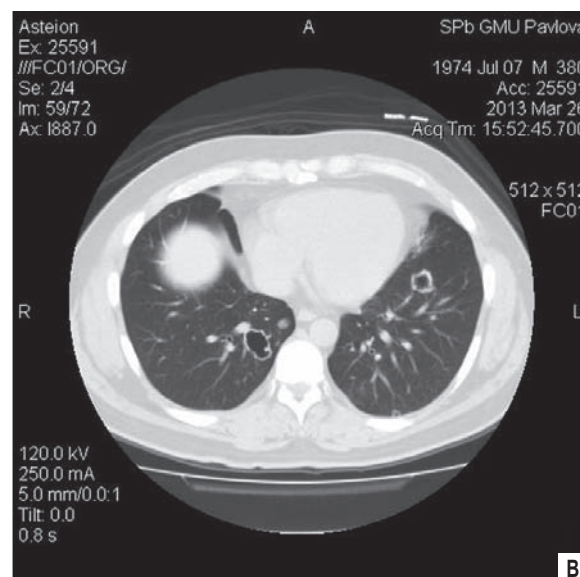
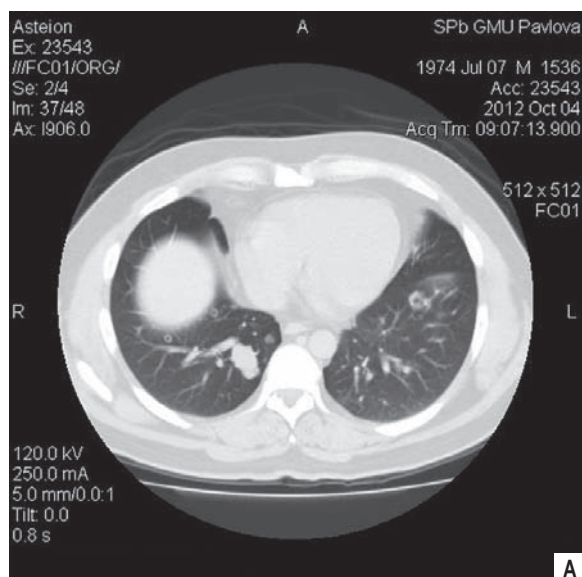


Рис. 1. А – компьютерная томография органов грудной клетки от 04.10.12. С обеих сторон выявляются множественные новообразования мягкотканой плотности неправильной формы. Мягкотканый инфильтрат в S10 нижней доли правого легкого. В – контрольная компьютерная томография органов грудной клетки от 26.03.13: по сравнению с результатами, полученными 04.10.12, отмечается формирование толстостенной полости в месте ранее визуализированного инфильтрата в S10

Figure 1. A, computed tomography of the chest on October 04, 2012 revealed multiple soft tissue density neoplasms with irregular shape on both sides and soft tissue infiltrate in S10 of the right lung lower lobe. B, Control computed tomography scan of the chest on March 26, 2013 showed formation of a thick-walled cavity at the site of infiltrate in S10 that was visualized on October 04, 2012

ционного вала, покрытого папилломатозными разрастаниями. Удаление папиллом гортани и трахеи проводилось в условиях общей анестезии до того момента, пока при диссеминированном поражении легких с появлением крупных тонкостенных полостей не повысились риски анестезиологического пособия. За время наблюдения в течение 6 лет у пациента на фоне агрессивного рецидивирования папиллом в подскладковом отделе гортани морфологически констатирован папилломатоз с выраженным фиброзным компонентом. Макроскопически вначале наблюдалось расширение подскладкового отдела гортани и верхней трети трахеи, а затем в течение 1,5–2 лет по результатам КТ и магнитно-резонансной томографии выявлены признаки истончения и разрушения стенки трахеи в верхней трети с распространением папиллом на мягкие ткани шеи и формированием опухолевых очагов паратрахеально (рис. 2, 3).

При этом на коже шеи вокруг трахеостомы вначале выявлялись болезненные округлые инфильтраты, при пункции и дренировании которых проступало гнойное отделяемое с частицами опухолевого детрита, что было расценено как

внутриканальные абсцессы на фоне прорастания опухоли и дальнейшего опухолевого распада. Патоморфологически удаленные папилломы расценивались как доброкачественные даже при пересмотре препаратов в независимых онкологических учреждениях.

Дальнейшее хирургическое лечение по восстановлению просвета трахеи, в т. ч. направленное на обеспечение проходимости средней трети трахеи и безопасной смены трахеостомической трубки, потеряло смысл из-за прогрессирования и инфильтративного роста папиллом вокруг трахеостомического канала (рис. 4).

Пациент направлен в онкологическое учреждение, где была выполнена наружная резекция опухоли шеи; по результатам гистологического заключения — веррукозная карцинома. В настоящее время пациент проходит лечение в специализированном лечебно-профилактическом учреждении, получает химиотерапию цетуксимабом (моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста) и лучевое лечение; отмечается уменьшение размеров опухоли, инфильтрата на шее, снижение кровоточивости опухоли (см. рис. 4), стабилизация патологического процесса в легких.



Рис. 2. Компьютерная томограмма шеи и органов грудной клетки от 14.12.16. Визуализируется обтурация просвета подскладкового отдела гортани с признаками истончения и деструкции дуги перстневидного хряща, прорастания опухоли в мягкие ткани шеи (щитовидную железу)

Figure 2. Computed tomography of the neck and chest on December 14, 2016 visualized obturation of the subglottic lumen with signs of thinning and destruction of the cricoid cartilage arch and tumor invasion into the neck soft tissues (thyroid gland)



Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма шеи от 15.12.16. Экстратрахеальный рост опухоли с распространением на щитовидную железу и мягкие ткани шеи

Figure 3. MRI of the neck on December 15, 2016 revealed extratracheal tumor growth, spreading to the thyroid gland and soft tissues of the neck

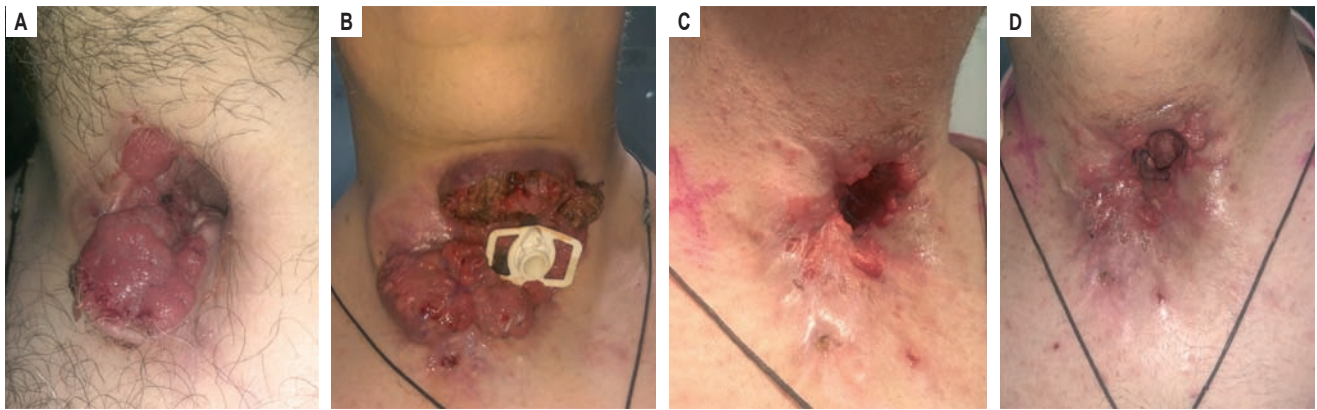


Рис. 4. А, В — передняя поверхность шеи и трахеостома с обильным ростом и инвазией папиллом в мягкие ткани шеи (2017, 2018); С, D — состояние тканей шеи на фоне начатого химиолучевого лечения

Figure 4. A, B, the anterior surface of the neck and tracheostomy with abundant growth and invasion of papillomas into the neck soft tissues (2017, 2018); C, D, condition of the neck tissues soon after initiation of chemoradiation therapy

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Ш. 18 лет. Наблюдалась в ЛОР-клинике с 2014 г. Основные клинические данные течения заболевания представлены в таблице.

Из анамнеза известно, что в 2012 г. в Корее выполнялось удаление большого объема папиллом трахеи при помощи CO_2 -лазера, после чего у пациентки развились рубцовая деформация гортани и стеноз трахеи. Произведено восстановление просвета трахеи и стентирование при помощи Т-образного стента в ЛОР-клинике по месту жительства. На момент поступления в клинику ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России у пациентки наблюдались признаки поражения легких, в посевах мокроты высевалась *Pseudomonas aeruginosa*.

По данным КТ от 23.10.13: в паренхиме обоих легких выявлены множественные кистовидные полости размерами $\leq 0,5$ см, толщина их стенок неровная, $\leq 0,5$ см, содержимого в полостях нет, в нижней доле правого легкого — округлое образование $\leq 3,0$ см.

Т-образный стент удален, удалены папилломы из трахеи, установлен силиконовый дилататор для поддержания просвета трахеостомического канала. В течение 4 лет 2–3 раза в год проводилось лазерное удаление папиллом гортани и трахеи в условиях местной анестезии. На фоне купирования воспалительных явлений в трахее, связанных с установкой

стента, стабилизации процесса в трахее и гортани отмечена отрицательная динамика со стороны легких. Пациентка периодически получала лечение в отделении пульмонологии — специфическую терапию против синегнойной инфекции легких и ингаляционную терапию дорназой альфа.

В сентябре 2018 г. с жалобами на общую слабость, одышку и боли в правой верхней конечности с иррадиацией в область шеи, боль в правой половине грудной клетки, кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, одышку при физической нагрузке, температуру до $37,8^\circ\text{C}$ поступила в отделение пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. При поступлении у пациентки отмечены признаки астенизации, дефицит массы тела, увеличение надключичных лимфатических узлов справа. При выполнении контрольной КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием выявлены признаки двусторонних нодулярно-полостных изменений, новообразование верхней доли правого легкого с инвазией в средостение и надплечье (рис. 5).

При бронхоскопии на стенках трахеи определялись стелющиеся папилломы, выявлена обтурация устья В1 правого легкого папилломатозными разрастаниями. Выполнены браш-биопсия из устья В1 для верификации ВПЧ методом полимеразной цепной реакции и цитологического исследования, а также биопсия из В1 — для гистологического исследования (рис. 6).

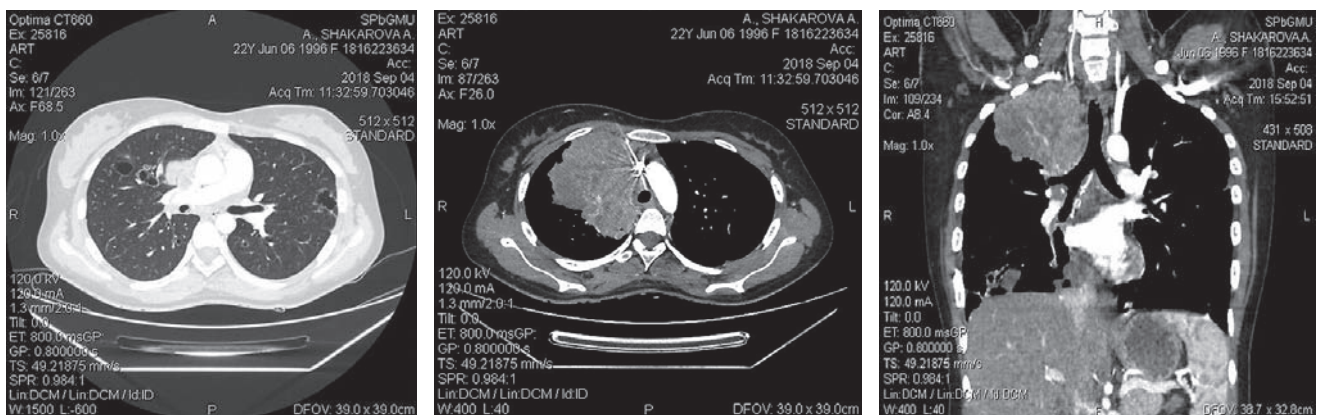


Рис. 5. Двусторонние нодулярно-полостные изменения (проявления легочного папилломатоза), новообразования верхней доли правого легкого с инвазией в средостение и надплечье

Figure 5. Bilateral nodular-cavity changes (manifestations of pulmonary papillomatosis), neoplasms of the upper lobe of the right lung with invasion into the mediastinum and shoulder girdle



Рис.6. Обтурация устья B1 правого легкого папилломатозными разрастаниями

Figure 6. Obturation of B1 mouth of the right lung by the papillomatous masses

По результатам цитологического и гистологического исследований выявлены опухолевые полиморфные клетки с кератинозом, диагностирован высокодифференцированный плоскоклеточный рак (рис. 7).

Больная консультирована химиотерапевтом, с учетом тяжести состояния, высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятного прогноза принято решение воздержаться от проведения системной химиотерапии. С паллиативной целью рекомендован прием циклофосфида в дозе 50 мг 2 раза в день в течение 1 мес. с дальнейшими контролем клинического анализа крови и наблюдением в динамике.

В настоящий момент состояние пациентки улучшилось, получает бевацизумаб.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент К. 30 лет, страдающий РРП с детства. Необычным является возникновение поражения легких при относительно неагрессивно рецидивирующем процессе в гор-

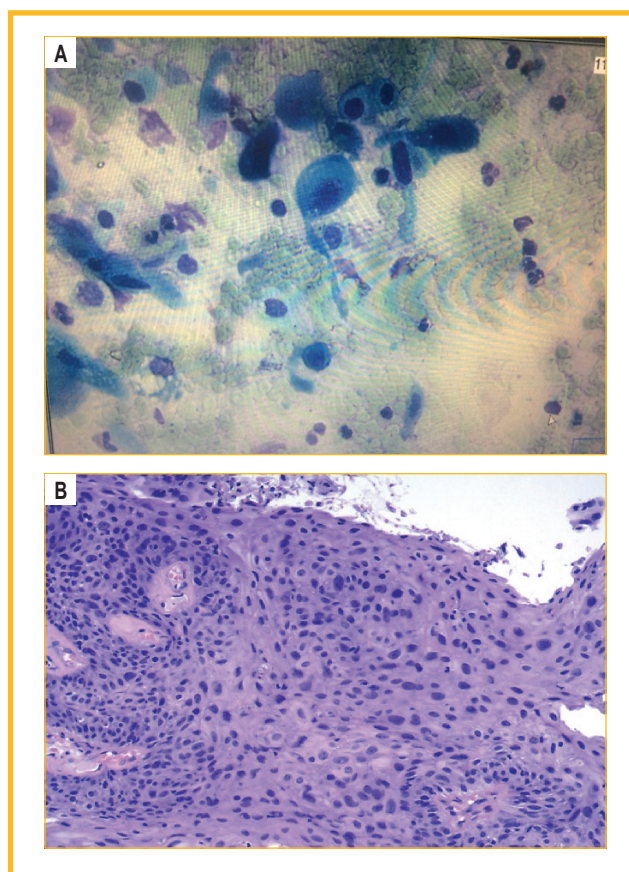


Рис. 7. А — цитологическое заключение от сентября 2018 г.: высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак; В — гистологическое заключение от сентября 2018 г.: инвазивный высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак, развившийся в плоскоклеточной папилломе стенки бронха

Figure 7. A, cytological findings dated September 2018: highly differentiated keratinizing squamous cell carcinoma; B, histological findings dated September 2018: invasive highly differentiated keratinizing squamous cell carcinoma that developed in squamous cell papilloma of the bronchial wall

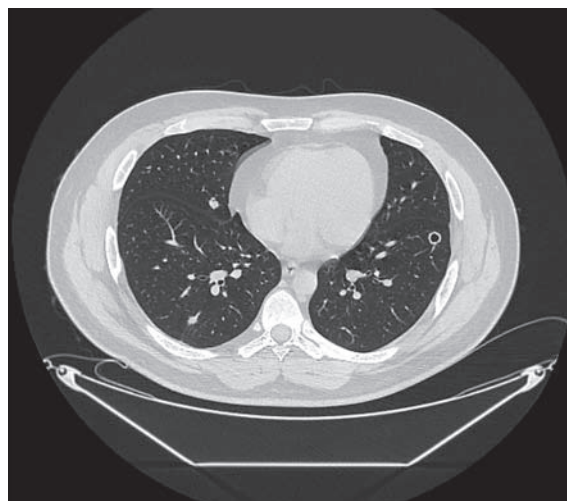


Рис. 8. Пациент К. 30 лет. По данным компьютерной томографии шеи и грудной клетки определяются частичная обтурация просвета подскладочного отдела гортани и полная обтурация верхней трети трахеи мягкотканым компонентом. В легочной ткани на всем протяжении легочных полей с обеих сторон выявляются множественные округлой формы новообразования диаметром 3–17 мм, в некоторых выявляются полости распада

Figure 8. Patient K., 30 y.o. Computed tomography of the neck and chest showed partial obstruction of subglottic lumen and complete obstruction of upper third of the trachea by a soft tissue component. Multiple rounded neoplasms with diameter of 3–17 mm, some with decay cavities, are visualized along the pulmonary fields on both sides

тани и трахеи, меньшее число оперативных вмешательств. В анамнезе у больного — ежегодные операции (около 10) с момента выявления папилломатоза до подросткового возраста, затем — клиническая ремиссия в течение 6 лет. Провоцирующим фактором к возобновлению активного процесса послужило дорожно-транспортное происшествие, госпитализация в отделение реанимации, искусственная вентиляция легких, трахеотомия.

С распространением папилломатоза на слизистую гортани и трахеи пациент впервые обратился в клинику через 1 год после травмы. В течение 4 лет пациенту 1 раз в год выполнялось удаление папиллом гортани, трахеи, фотодинамическая терапия гортани и трахеи. С 2014 по 2017 гг. пациент в клинику не обращался, со слов, удаления папиллом не производилось. Однако в связи с возникшими трудностями при смене трахеостомической канюли в 2018 г. вновь обратился за помощью. При обследовании, помимо обтурации просвета гортани и верхних отделов трахеи папилломатозными массами, обратили на себя внимание изменения на рентгенограмме легких, в связи с этим пациенту выполнена КТ грудной клетки и выявлены изменения, характерные для поражения легочной ткани папилломатозным процессом (рис. 8).

Данных за малигнизацию процесса в легких в настоящее время нет.

Обсуждение

По данным представленных клинических наблюдений подтверждены основные закономерности течения тяжелых форм папилломатоза. Возникновение заболевания в детском возрасте и склонность к частым рецидивам, раннее наложение трахеостомы, даже при наличии периода клинической ремиссии и деканюляции, являются факторами риска дальнейшего возобновления опухолевого роста на фоне различных провоцирующих факторов [2–5].

Существует мнение, что распространению процесса на трахею и бронхи способствует вынужденное, часто urgentное, наложение трахеостомы [1, 6, 7]. Однако остается дискуссионным вопрос: что является причиной процесса в легких — первичная латентная инфекция, частые оперативные вмешательства и диссеминация вируса или трахеостомия с распространением папиллом на трахею? Отсутствует также и ответ на вопрос: является ли рост папиллом в трахее следствием хирургической травмы, сопутствующих воспалительных процессов при неправильном уходе за трахеостомой или распространение папилломатоза на трахею, бронхи и легкие отражает в целом тяжесть первичного процесса, уровень иммунологических нарушений у пациента?

Вероятность малигнизации при поражении легких у пациентов с РРП возрастает со временем, т. к. нарастает местная иммуносупрессия за счет застоя и воспалительного процесса в кистозных полостях, неизбежно возрастает число оперативных вмешательств на гортани и трахее. Эта тенденция подтверждается как приведенными клиническими случаями, так и литературными данными [1]. Отмеченная выше перспективность лечения моноклональными антителами к рецептору EGF подтверждается данными одного из клинических наблюдений (больной Ш.), которые

свидетельствуют о сокращении не только массива злокачественной опухоли, но и папиллом в просвете трахеи, однако применение препарата в рамках существующих стандартов стало возможным лишь после верификации злокачественного перерождения опухоли [10, 12–14].

Заключение

Итак, проявления РРП могут быть рассмотрены в качестве различных стадий прогрессирования папилломатозного поражения верхних и нижних дыхательных путей, при этом подчеркивается необходимость своевременной диагностики экстраларингеального распространения опухоли у пациентов с часто рецидивирующей формой ювенильного РРП.

Таким образом, диагностика РРП должна осуществляться профилактически, т. е. до появления первых клинических признаков. Показания к проведению КТ легких и необходимая частота исследований при динамическом наблюдении должны быть пересмотрены. Ввиду отсутствия эффективных методов местного лечения и возможности юридически обоснованного применения системной терапии противоопухолевыми препаратами проблема остается нерешенной и актуальной.

Литература

1. Gélinas J.F., Manoukian J., Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72. (4): 433–452. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.12.003
2. Lindeberg H., Oster S., Oxlund I., Elbrønd O. Laryngeal papillomas: classification and course. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1986; 11 (6): 423–429. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1986.tb02032.x.
3. Doyle D.J., Gianoli G.J., Espinola T., Miller R.H. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope.* 1994; 104 (5, Pt 1). 523–527. DOI: 10.1002/lary.5541040503.
4. Солдатский Ю.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз. *Вопросы современной педиатрии.* 2007; 6 (1): 69–74.
5. Derkay C.S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* 2008; 118 (7): 1236–1247. DOI: 10.1097/mlg.0b013e31816a7135.
6. Soldatski I.L. et al. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope.* 2005; 115 (10): 1848–1854. DOI: 10.1097/01.mlg.0000173155.57491.2a.
7. Zawadzka-Głós L., Jakubowska A., Chmielik M. et al. Lower airway papillomatosis in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (10): 1117–1121. DOI: 10.1016/S0165-5876(03)00191-5.
8. Рябова М. А., Молодцова В. П., Улупов М. Ю. и др. Рентгено-бронхологические методы диагностики и лечения рецидивирующего папилломатоза верхних и нижних дыхательных путей у взрослых. *Лучевая диагностика и терапия.* 2015; 6 (3): 44–52. DOI: 10.22328/2079-5343-2015-3-44-52.
9. Carifi M., Napolitano D., Morandi M., Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 731–738. DOI: 10.2147/TCRM.S81825.
10. Moldan M.M., Bostrom B.C., Tibesar R.J. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *F1000Res.* 2013; 2: 202. DOI: 10.12688/f1000research.2-202.v1.
11. Shah U., Lall A., Kumar J. Treatment option in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) needing frequent deobstruction. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA765. DOI: 10.1183/13993003.2016.
12. Best S. R., Friedman A. D., Landau-Zemer T. et al. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory

- papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2012; 121 (9): 587–593. DOI: 10.1177/000348941212100905.
13. Sidell D.R., Nassar M., Cotton R.T. et al. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2014; 123 (3): 214–221. DOI: 10.1177/0003489414522977.
 14. Rogers D. J., Ojha S., Maurer R., Hartnick C. J. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013; 139 (5): 496–501. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1810.
 15. Рябова М.А., Молодцова В.П., Портнов Г.В. и др. Лечебная тактика у больных с распространением респираторного папилломатоза на легкие. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2014; 20 (4): 52–62.
 16. Molodtsova V., Ryabova M., Dvorakovskaya I. et al. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Respir. Med. Case Rep.* 2019; 25: 323–326. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.10.019.
 17. Молодцова В.П., Акопов А.Л., Двораковская И.В. и др. Современные бронхологические методы диагностики и лечения рецидивирующего папилломатоза трахеи, бронхов и легких взрослых. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2018; 24 (3): 40–54.
- Поступила: 24.02.21**
Принята к печати: 16.10.20
- ## References
1. Gélinas J.F., Manoukian J., Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72. (4): 433–452. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.12.003
 2. Lindeberg H., Oster S., Oxlund I., Elbrønd O. Laryngeal papillomas: classification and course. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1986; 11 (6): 423–429. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1986.tb02032.x.
 3. Doyle D.J., Gianoli G.J., Espinola T., Miller R.H. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope.* 1994; 104 (5, Pt 1): 523–527. DOI: 10.1002/lary.5541040503.
 4. Soldatskiy Yu.L. [Recurrent respiratory papillomatosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2007; 6 (1): 69–74 (in Russian).
 5. Derkay C.S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* 2008; 118 (7): 1236–1247. DOI: 10.1097/mlg.0b013e31816a7135.
 6. Soldatskiy I.L. et al. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope.* 2005; 115 (10): 1848–1854. DOI: 10.1097/01.mlg.0000173155.57491.2a.
 7. Zawadzka-Głós L., Jakubowska A., Chmielik M. et al. Lower airway papillomatosis in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (10): 1117–1121. DOI: 10.1016/S0165-5876(03)00191-5.
 8. Ryabova M. A., Molodtsova V. P., Ulupov M. Yu. et al. [Radiological and bronchoscopic methods of diagnostics and treatment of recurrent papillomatosis of upper and inferior airways in adults]. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2015; 6 (3): 44–52. DOI: 10.22328/2079-5343-2015-3-44-52 (in Russian).
 9. Carifi M., Napolitano D., Morandi M., Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 731–738. DOI: 10.2147/TCRM.S81825.
 10. Moldan M.M., Bostrom B.C., Tibesar R.J. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *F1000Res.* 2013; 2: 202. DOI: 10.12688/f1000research.2-202.v1.
 11. Shah U., Lall A., Kumar J. Treatment option in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) needing frequent deobstruction. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA765. DOI: 10.1183/13993003.2016.
 12. Best S. R., Friedman A. D., Landau-Zemer T. et al. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2012; 121 (9): 587–593. DOI: 10.1177/000348941212100905.
 13. Sidell D.R., Nassar M., Cotton R.T. et al. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2014; 123 (3): 214–221. DOI: 10.1177/0003489414522977.
 14. Rogers D. J., Ojha S., Maurer R., Hartnick C. J. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013; 139 (5): 496–501. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1810.
 15. Ryabova M.A., Molodtsova V.P., Portnov G.V. et al. [Therapeutic tactics in patients with the spread of respiratory papillomatosis in the lungs]. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2014; 20 (4): 52–62 (in Russian).
 16. Molodtsova V., Ryabova M., Dvorakovskaya I. et al. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Respir. Med. Case Rep.* 2019; 25: 323–326. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.10.019.
 17. Molodtsova V.P., Akopov A.L., Dvorakovskaya I.V. et al. [Modern combined bronchial methods of diagnosis and treatment of recurrent papillomatosis of trachea, bronchi and lungs of adults]. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2018; 24 (3): 40–54 (in Russian).

Received: February 24, 2021

Accepted for publication: October 24, 2020

Информация об авторах / Author Information

Рябова Марина Андреевна — д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-71-76; e-mail: marinaryabova@mail.ru

Marina A. Ryabova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-71-76; e-mail: marinaryabova@mail.ru

Молодцова Валентина Павловна — д. м. н., врач-эндоскопист отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-38; e-mail: dr-molodtsova@mail.ru

Valentina P. Molodtsova, Doctor of Medicine, Endoscopist, Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-38; e-mail: dr-molodtsova@mail.ru

Портнов Глеб Валерьевич — к. м. н., врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (951) 669-09-71; e-mail: gleb_portnov@mail.ru

Gleb V. Portnov, Candidate of Medicine, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (951) 669-09-71; e-mail: gleb_portnov@mail.ru

Акопов Андрей Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-26; e-mail: akopovand@mail.ru

Andrey L. Akopov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-26; e-mail: akopovand@mail.ru

Участие авторов

Рябова М.А. — лечение и обследование пациентов, сбор и анализ полученных данных, редактирование текста статьи (25 %)

Молодцова В.П. — лечение и обследование пациентов, сбор данных, подготовка литературного обзора, написание текста статьи (25 %)

Портнов Г.В. — лечение и обследование пациентов, сбор данных, подготовка литературного обзора, написание текста статьи (25 %)

Акопов А.Л. — лечение и обследование пациентов, сбор данных, анализ полученных данных, редактирование текста статьи (25 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Ryabova M.A. — treatment and examination of patients, collection and analysis of the obtained data, text editing (25%)

Molodtsova V.P. — treatment and examination of patients, data collection, preparation of a literature review, text writing the of an article (25%)

Portnov G.V. — treatment and examination of patients, data collection, preparation of a literature review, writing the text of an article (25%)

Akopov A.L. — treatment and examination of patients, data collection, analysis of the data obtained, editing the text of the article (25%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.



Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1871–1941). Фото-портрет

Dmitry Dmitrievich Pletnev (1871–1941). Photo portrait

7 декабря 2021 г. исполнилось 150 лет со дня рождения профессора Дмитрия Дмитриевича Плетнева — выдающегося терапевта, талантливого клинициста-исследователя, мыслителя и педагога, блестящего оратора, одного из основоположников отечественной кардиологии.

Вклад Д.Д.Плетнева в развитие медицины трудно переоценить — им были предложены критерии дифференциальной диагностики инфарктов левого и правого желудочков сердца до появления электрокардиографического метода исследования. Д.Д.Плетнев был клиницистом с широким кругозором — его работы по сей день пользуются немалым спросом у современного поколения практикующих врачей.

Пациентами Д.Д.Плетнева в разные годы были В.И. Ленин, Н.К.Крупская, И.П.Павлов, почти все крупные партийные и государственные деятели страны.

Судьба Д.Д.Плетнева сложилась трагично — в конце 1937 г. он был обвинен в использовании вредительских методов лечения, арестован и в 1941 г. расстрелян. Реабилитирован Д.Д.Плетнев был только спустя 47 лет. В апреле 1988 г. Верховный Суд СССР прекратил уголовное дело Плетнева и полностью реабилитировал выдающегося врача.