

ПАПИЛЛОМАТОЗ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Л.Ю. Послова, В.Е. Пивиков, Т.Ю. Костарева, Н.Б. Тумакова, В.Г. Игумнова, А.Р. Катмарчиев,
ГУ «Нижегородская областная детская клиническая больница»

Послова Людмила Юрьевна - раб. тел.: (831) 467-12-59.

Статья посвящена проблеме папилломатоза трахеобронхиального дерева у новорожденных с длительными респираторными нарушениями, развившимися с рождения и требующими продолженной ИВЛ, выяснению генеза папилломатозных образований ранее не описанной в литературе локализации – трахеи и бронхов. Представлены результаты инструментальных, лабораторных и морфологических исследований у 25 новорожденных с диагнозом «папилломатоз трахеи и бронхов». Обнаруженные патологические изменения слизистой трахеи и бронхов можно расценить как проявление метаплазии эпителия бронхов вследствие длительной ИВЛ (бронхолегочная дисплазия) или могут быть связаны с врожденной или приобретенной инфекцией вирусной этиологии, вызванной вирусом папилломы человека или другими вирусами.

Ключевые слова: папилломатоз трахеи и бронхов, новорожденные, бронхолегочная дисплазия, папилломавирусная инфекция.

This article is dedicated to the problem of papillomatosis of tracheobronchial tree among newborn infants with long respiratory failures developed from birth, and requiring prolonged mechanical ventilation, genesis clarification of papillomatous formations, earlier not described in localization literature – trachea and bronchus. It represents results of instrumental, lab study and anatomical study among 25 newborn infants with a diagnosis of papillomatosis of trachea and bronchus. Found pathological changes of mucosa of trachea and bronchus can be considered as a presentation of metaplasia of bronchus epithelium due to prolonged mechanical ventilation (bronchopulmonary dysplasia) or can be connected with inborn or acquired infection of viral etiology, caused by human papilloma virus or other viruses.

Key words: papillomatosis of trachea and bronchus, newborn infants, bronchopulmonary dysplasia, papilloma viral infection.

Заболевания лор-органов и дыхательных путей у новорожденных относятся к трудному и постоянно изучаемому разделу оториноларингологии и неонатологии [1]. Среди патологических состояний у новорожденных, особенно недоношенных детей, особое место занимают респираторные расстройства, требующие проведения искусственной вентиляции легких. Тяжелым осложнением этой терапии является бронхолегочная дисплазия [2].

Не менее важную и актуальную медицинскую проблему в настоящее время представляют инфекции, передающиеся половым путем, увеличивающие удельный вес инфекционной патологии среди поражений плода и новорожденного. Ювенильный респираторный папилломатоз – наиболее часто встречающееся новообразование верхних дыхательных путей, занимающая первое место среди причин возникновения хронической обструкции гортани у детей [3, 4, 5]. Этиологическим агентом папилломатоза гортани является вирус папилломы человека (ВПЧ) а-группы низкого канцерогенного риска (преимущественно 6 и 11 типы). Достоверных данных о взаимосвязи ВПЧ и папилломатоза бронхов в литературе нет.

Целью настоящего исследования явилось выяснение генеза папилломатоза трахеобронхиального дерева у новорожденных.

Материалы и методы исследования

За период с 2003 г. по январь 2009 г. в отделении хирургии и реанимации новорожденных ГУ «Нижегородская областная детская клиническая больница» зарегистрировано 25 новорожденных с диагнозом «папилломатоз трахеи и бронхов» (15 мальчиков и 10 девочек). 40% ново-

рожденных были недоношенными. Диагноз папилломатоза трахеобронхиального дерева был установлен у 21 ребенка в возрасте от 7-13 до 30 дней жизни и у 4 детей в возрасте от 40 до 50 дней жизни – на основании данных анамнеза, клиники, результатов инструментальных, лабораторных и морфологических исследований.

Все новорожденные имели неблагоприятный акушерский анамнез и развившийся с рождения синдром дыхательных расстройств при критических состояниях, требующий длительной искусственной вентиляции легких. В структуре патологических состояний пневмонии занимали 84%, бронхо-легочная дисплазия – 68%, тяжелые перинатальные поражения центральной нервной системы – 80%, внутриутробные инфекции – 50%, врожденные пороки развития – 12,5%, инфицированность хламидиями, микоплазмой, уреаплазмой, цитомегаловирусом – 40%. Показатель летальности составил 32%.

С целью установления генеза папилломатозных образований бронхов у новорожденных был разработан алгоритм лабораторных обследований детей, матерей, объектов окружающей среды. Исследования проводились следующими методами:

- бронхоскопические обследования с биопсией или удалением папиллом трахеи и бронхов;
- рентгенологические исследования грудной клетки;
- гистологические исследования биоптата, забранного при диагностической биопсии или при удалении папиллом;
- цитологические исследования мазков бронхиального секрета, отобранных при бронхоскопии;

- полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления и типирования ДНК ВПЧ (6/11, 16/18, 31/33, 35/45 и другие), ДНК ЦМВ, вирус Эпштейн-Барра (ВЭБ), вирус герпес человека 6 (ВГЧ6), *Candida albicans* — в клинических образцах от новорожденных (пробы крови, фрагменты папилломатозных образований, содержимое трахеобронхиального дерева) и матерей (соскобы эпителия цервикального канала), а также с объектов окружающей среды (смывы с бронхоскопов — до начала, во время и после проведения манипуляции; аппаратов ИВЛ, вода из увлажнительных камер аппаратов ИВЛ и др.);

- обследование методами ПЦР и ИФА на наличие хламидий, микоплазм, вирусов простого герпеса, цитомегаловирусов, вируса Эпштейна-Барра;

- микробиологические исследования клинко-диагностического материала из различных биотопов от новорожденных, в том числе содержимого трахеобронхиального дерева, а также объектов внешней среды (смывы с бронхоскопов до начала, во время и после проведения манипуляции; аппаратов ИВЛ, вода из увлажнительных камер аппаратов ИВЛ и др.).

Исследования методом ПЦР проводились на базе лаборатории молекулярных методов ФГУ «Центральный НИИ эпидемиологии» (г. Москва) и ЗАО «Клиника семейного врача» (г. Н. Новгород), исследования микробиологическим методом и ИФА — на базе лабораторий ГУ «Нижегородская областная детская клиническая больница».

Тяжелые клинические ситуации, связанные с длительно сохраняющимися респираторными нарушениями у новорожденных, не позволяющими перевод на спонтанное дыхание и требующими длительной респираторной поддержки, были показанием для проведения диагностических бронхоскопических обследований, имеющих целью выявления возможной врожденной патологии трахеобронхиального дерева, а также выяснения других причин. Бронхоскопии проводились через 10-50 дней от начала ИВЛ.

Результаты исследований и обсуждение

При проведении бронхологических обследований новорожденных находкой было обнаружение картины папилломатозных образований ранее не описанной в литературе локализации — в области бифуркации трахеи и бронхов — главных, верхнедолевых, среднедолевых, нижнедолевых, промежуточных и базальных — в виде: сосочковидных разрастаний слизистой бронхов; полиповидных продольных образований белесоватого цвета эластичных по консистенции; папилломатозных разрастаний по типу полипов на широком основании подвижных при дыхательных экскурсиях; опухолевидных образований кольцевидной, плоской, продолговатой формы; разрастаний единичных, множественных или в виде цепочки; папилломатозных разрастаний, сужающих просветы в бронхах (чаще в главных) вплоть до полной непроходимости; ухудшения эндоскопической картины в связи с прогрессирующим

ростом папилломатозной ткани по типу экзофитного. Причем тяжесть состояния ряда больных, связанная с прогрессированием дыхательных расстройств в динамике, требовала неоднократных лечебных бронхоскопий с целью удаления разросшихся папилломатозных образований для достижения проходимости бронхов.

По результатам бронхоскопических обследований у всех новорожденных были исключены врожденные пороки развития трахеобронхиального дерева.

При морфологическом исследовании удаленных во время бронхоскопий образований были выявлены следующие изменения: пролиферация клеток эпителия бронхов; папилломатозные разрастания; папилломы, покрытые многослойным плоским эпителием; множественные плоскоклеточные папилломы с инфильтрацией подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками, с изъязвлением и воспалением, с некрозами, с воспалением и колониями бактерий; папиллома с выраженным ангиоматозом в строме, со склерозированием и хроническим воспалением, с лимфоидной инфильтрацией в строме; соединительнотканное образование, покрытое многослойным плоским эпителием с участками мерцательного эпителия и очаговой инфильтрацией. По результатам гистологических исследований биоптатов картина соответствовала плоскоклеточным папилломам слизистой трахеи и бронхов.

При исследованиях методом ПЦР фрагментов папиллом ДНК ВПЧ не обнаружены, у одного новорожденного выявлена ДНК ЦМВ; в 21% случаев у новорожденных со слизистой бронхов была установлена ДНК ВПЧ (тип 6/11, 18, 31/33; 6 — у двух детей); у 5 матерей обнаружена ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска; при обследовании аппарата ИВЛ (с клапана выдоха) выявлена ДНК ВПЧ (тип 16). Методами ИФА и ПЦР из сопутствующих состояний у новорожденных была установлена инфицированность хламидиями, микоплазмой, уреаплазмой, вирусом краснухи, ЦМВ. Микробиологическим методом — колонизация различными бактериями и грибами рода *Candida*.

Анализируя полученные разными методами данные, найденные патологические изменения со стороны слизистой бронхов у новорожденных можно расценивать как фиброзные узелки с плоскоклеточной метаплазией эпителия бронхов (замещение нормального цилиндрического эпителия плоским) вследствие длительной искусственной вентиляции легких с высокими концентрациями кислорода, поскольку считается доказанным факт и описано зарубежными и отечественными авторами развитие бронхолегочной дисплазии (БЛД) у новорожденных.

БЛД — это хроническое приобретенное заболевание легких, развивающееся у новорожденных детей в процессе лечения респираторных расстройств с помощью ИВЛ с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся длительной (не менее 28 суток) кислородозависимостью, дыхательной недостаточностью, гипоксемией, стойкими

обструктивными нарушениями и характерными рентгенографическими изменениями [2]. В основе классической формы, представленной W.H. Northway, лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением и объемом, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе [6]. На основании морфологических данных W.H. Northway выделил 4 стадии развития болезни.

В первые 3 суток (I стадия) отмечается типичный респираторный дистресс-синдром (РДС). В течение последующих дней первой недели жизни (II стадия) происходит деструкция клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров, развивается отек интерстиция, наблюдается некроз бронхиол, исчезновение клеток мерцательного эпителия и сквамозная метаплазия, гипертрофия гладкой мускулатуры, отмечается инициальный септальный фиброз. На 2-3-ей неделе (III стадия) увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов. Повреждаются бронхиолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхиолиту, бронхиолоэктазам, гладкомышечной гипертрофии стенки бронхов, сосудов. Это является причиной развития легочной гипертензии и легочного сердца. В последующую неделю выявляются зоны ателектазов с интерстициальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы (IV, хроническая стадия).

В нашем наблюдении у новорожденных отмечались различные стадии БЛД в 68% случаев. Выявленные изменения слизистой бронхов, по всей видимости, могут быть сопоставимы с динамикой морфологических изменений при БЛД.

Но в то же время характерные папилломатозные образования слизистой, с учетом неблагоприятного акушерского анамнеза, могут иметь и другую, в том числе инфекционную вирусную этиологию. Известно, что папилломавирусы вызывают выраженную клеточную пролиферацию эпителия слизистых оболочек. На месте внедрения вируса образуется разрастание клеток эпителия в виде разнообразных по форме и величине папиллом. Особой формой ВПЧ-инфекции является Ювенильный рецидивирующий папилломатоз респираторного тракта. Он представляет собой доброкачественное опухолевидное заболевание — разрастание папиллом по всему респираторному тракту — от полости носа до периферии легких, наиболее часто у детей поражается гортань [7, 8]. ВПЧ 6 и 11 типов могут вызывать ларингеальный папилломатоз у детей. Пути передачи инфекции могут быть трансплацентарный, интранатальный (во время родов — при прохождении плода по родовым путям инфицированной матери вследствие аспирации младенцем содержимого цервикального канала или влагалища) или постнатальный (инфицирование после рождения контактно-бытовым путем) [9, 10, 11].

В нашем исследовании тяжесть состояния больных была обусловлена клиникой стойких дыхательных нарушений, пневмонией тяжелого течения, безуспешностью попыток

перевода на самостоятельное дыхание. В связи с неэффективностью антибактериальной терапии, предположением вирусной этиологии папилломатоза бронхов, а также выявлением ВПЧ у нескольких новорожденных, больным назначалась дополнительно и противовирусная терапия Рофероном. На фоне данного лечения отмечалась положительная динамика в виде улучшения состояния детей, уменьшения дыхательных нарушений, возможности перевода на спонтанное дыхание. В то же время эффект от терапии Рофероном можно расценивать как результат иммунокорректирующего действия препарата.

В дальнейшем несколько детей были переведены в отделение патологии детей раннего возраста, где также проводились лечебно-диагностические бронхоскопии и длительная интерферонотерапия, которая продолжалась и амбулаторно. Можно предположить о наличии возможной хронической вирусной инфекции, протекающей на фоне значительных патологических изменений в иммунной системе и системе интерферонов.

Заключение

Найденные патологические изменения в виде папилломатоза трахеи и бронхов у новорожденных с длительными респираторными нарушениями, требующими продолженной ИВЛ, могут быть проявлением метаплазии эпителия бронхов, в то же время обнаружение вируса папилломы человека у некоторых новорожденных и характерных других признаков могут быть связаны с врожденной или приобретенной инфекцией вирусной этиологии, вызванной вирусом папилломы человека или другими вирусами. Исследования по выяснению генеза вышеописанных изменений продолжаются.



Литература

1. Шабалов Н.П. Неонатология. Т. 1. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 550-563.
2. Овсянников Д.Ю. Современные представления о бронхолегочной дисплазии. Вопросы практической педиатрии, 2007. Т. 2. № 4. С. 32-39.
3. Преображенский Ю.Б., Чирешкин Д.Г., Гальперина Н.С. Микрларингоскопия и эндоларингеальная микрохирургия. М.: Медицина, 1980. 176 с.
4. Чирешкин Д.Г. Хроническая обструкция гортанной части глотки, гортани и трахеи у детей. М., 1994. С. 53-85.
5. Яблонский С.В., Сидоренко С.И., Васильева Н.И. Особенности дифференциальной диагностики, клиники и методов лечения папилломатоза легких и изолированного папилломатоза трахеи у детей. Детская больница, 2001. № 4. С. 25-27.
6. Northway W.H., Rosan R.C., Porter D. Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. N Engl J Med, 1967. P. 357-368.
7. Башмакова М.А., Савичева А.М. ВПЧ и их роль в образовании опухолей. М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Изд. НГМА, 1999. 16 с.
8. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2006. 80 с.
9. Левин Д.В. Лечение инфекции ВПЧ: настоящее и будущее. Инфекции, передаваемые половым путем, 2004. № 4.
10. Тапильская Н.И. с соавт. Применение виферона в III триместре беременности для профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека. Terra medica, 2006. № 4. С. 15-17.
11. Baseman J.G. and Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology, 2005. 32 (1). P. 16-24.