

Рецидивирующий папилломатоз трахеи в сочетании с бронхиальной астмой

Е.С. КОРОВКИНА, О.О. МАГАРШАК

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Аннотация

Для подтверждения диагноза бронхиальной астмы (БА) требуется тщательный сбор жалоб и анамнеза, физическое обследование и исследование функции внешнего дыхания с помощью легочных функциональных тестов. У большинства пациентов в зависимости от возраста БА приходится дифференцировать от различных заболеваний. Рецидивирующий респираторный папилломатоз вызывается вирусом папилломы человека и затрагивает главным образом верхние дыхательные пути. В статье представлен случай сочетания папилломатоза трахеи и atopической БА.

Ключевые слова: папилломатоз трахеи, бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, вирус папилломы человека.

Recurrent tracheal papillomatosis concurrent with asthma

E.S. KOROVKINA, O.O. MAGARSHAK

I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

A thorough collection of complaints and history data, physical examination, and lung function tests are necessary to confirm the diagnosis of asthma. The latter must be differentiated from different diseases in the majority of patients according to age. Recurrent respiratory papillomatosis is caused by human papillomavirus and involves mainly the upper respiratory tract. The paper describes a case of tracheal papillomatosis concurrent with atopical asthma.

Keywords: tracheal papillomatosis, asthma, external pulmonary function, human papillomavirus.

БА — бронхиальная астма

ВПЧ — вирус папилломы человека

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

РРП — рецидивирующий респираторный папилломатоз

ФВД — функция внешнего дыхания

Бронхиальная астма (БА) представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Согласно обобщенным данным заболеваемость БА в разных странах мира составляет около 300 млн человек. У многих больных БА отмечается персистирование симптомов заболевания, что заставляет их уменьшать повседневную активность, служит причиной низкого качества жизни и может впоследствии приводить к снижению производительности труда и увеличению расходов на здравоохранение. Большой вклад в понимание стратегии борьбы с данным заболеванием вносят рекомендации GINA (Global Initiative for Asthma — Глобальная инициатива по БА), благодаря внедрению которых достигнуты успехи в диагностике и лечении заболевания [1].

Для подтверждения диагноза БА требуется тщательный сбор жалоб и анамнеза, физическое обследование (выявление при аускультации легких свистящих хрипов) и исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью легочных функциональных тестов, что значительно повышает достоверность диагноза. Это необходимо, так как больные, особенно при длительно существующем заболевании, неадекватно оценивают имеющиеся симптомы и их тяжесть. Кроме того, врач может неверно оценивать такие клинические проявления заболевания, как одышка и наличие хрипов [2]. Исследование ФВД позволяет оценить тяжесть обструкции бронхов, обратимость, вариабельность, и подтвердить или исключить наличие БА. Несмотря на то что показатели функции легких не всегда строго коррелируют с выраженностью симптомов или другими критериями оценки контроля над БА,

они позволяют получить важную дополнительную информацию о других аспектах течения заболевания. Спирометрия должна проводиться при каждом посещении пациентом врача. Наиболее информативными функциональными параметрами являются пиковая скорость выдоха и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких и максимальный среднеэксираторный поток достоверно отражают тяжесть БА и эффективность проводимой терапии [3].

У большинства пациентов в зависимости от возраста БА приходится дифференцировать от различных заболеваний: гипервентиляционный синдром и панические атаки; обструкция верхних дыхательных путей и аспирация инородных тел; сдавление трахеи и крупных бронхов извне, в том числе объемными новообразованиями; дисфункция голосовых складок; другие обструктивные заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких); необструктивные заболевания легких (например, бронхолиты, интерстициальные заболевания легких, пневмонии); нереспираторные заболевания (например, левожелудочковая недостаточность) и др.

Поскольку БА встречается достаточно часто, она может сочетаться с любым из перечисленных заболеваний, что затрудняет диагностику, оценку степени тяжести и уровня контроля. Для определения причины развития симптомов у конкретного паци-

Контактная информация:

Коровкина Елена Сергеевна — к.м.н., с.н.с. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний; 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5а; тел.: +7(495)917-0515, факс: +7(495)917-4900; e-mail: elen208@yandex.ru

Сведения об авторах:

Магаршак Ольга Олеговна — к.м.н., с.н.с. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

ента, особенно в отсутствие эффекта от терапии бронхолитиками и высокими дозами ингаляционных и пероральных глюкокортикоидов, необходимо рассмотреть вопрос о проведении более тщательного обследования с использованием дополнительных инструментальных методов, таких как бронхоскопия, рентгенологическое исследование, внутрипищеводная рН-метрия и ряд других, а также объективно оценить реакцию на терапию и элиминационные мероприятия [2].

Представляем клинический случай атопической БА, сочетающейся с папилломатозом трахеи.

Пациентка 1981 года рождения, обратилась с жалобами на удушье, ощущение кома в горле, резкое затруднение дыхания в момент глотания, кашель приступообразного характера с отделением густой мокроты в виде комочков, заложенность носа постоянного характера с резким усилением в период с середины апреля по середину мая при нахождении в средней полосе России. Из анамнеза известно, что до 1985 г. пациентка с диагнозом БА наблюдалась в связи с повторяющимися эпизодами бронхообструкции. С 2001 г. стала отмечать возникновение приступообразного кашля с отделением светлой скудной вязкой мокроты, эпизоды затруднения дыхания при контакте с домашними животными, нахождении в запыленных помещениях. После обращения к пульмонологу получала в качестве базисной терапии в течение 2 лет сальметерол/флутиказона пропионат в дозе 50/250 мкг 2 ингаляции в сутки с хорошим эффектом, в последующем препарат прекратила принимать самостоятельно. В 2010 г. в августе находилась в Москве (период лесных пожаров), отметила резкое ухудшение состояния, присоединение и нарастание одышки, свистящих хрипов в грудной клетке после физической нагрузки и при нахождении на улице, положительный эффект бронхолитиков. Переведена на базисную терапию формотерол/будесонид 4,5/160 мкг 2 ингаляции в сутки. С 2012 г. в весенний период при нахождении в средней полосе России присоединились явления риноконъюнктивита, приступообразный сухой кашель, в том числе в ночные часы, зуд слизистой оболочки полости рта при употреблении в пищу фруктов семейства *Rosaceae*. В качестве базисной терапии продолжала получать формотерол/будесонид 4,5/160 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки, антигистаминные препараты с эффектом. Аллергологом не консультирована, аллергообследование и аллергенспецифическая иммунотерапия не проводились. Кроме того, в период с 2010 по 2014 г. пациентке не проводился спирометрический контроль заболевания.

С начала апреля 2014 г. отметила возникновение симптомов сезонного риноконъюнктивита, присоединение сухого приступообразного кашля, затруднение дыхания в дневные и ночные часы, свистящее дыхание, осиплость голоса при голосовой нагрузке; продолжала получать базисную терапию формотерол/будесонид 4,5/160 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки, антигистаминные препараты, но симптоматика риноконъюнктивита купировалась не полностью, сохранялись одышка, свистящее дыхание, приступообразный кашель в дневные и ночные часы, β_2 -агонисты короткого действия давали незначительный эффект. В июне 2014 г. симптоматика риноконъюнктивита полностью купировалась, однако сохранялись удушье, приступообразный кашель, осиплость голоса. При обращении к пульмонологу спирометрия не проводилась, состояние расценено как астеноневротическое, в качестве терапии назначены анксиолитики (гидроксизина гидрохлорид). На фоне приема указанных препаратов симптоматика нарастала, присоединилось ощущение кома в горле, дискомфорта при глотании, свистящие дистантные хрипы в грудной клетке, усилился приступообразный кашель, комбинация формотерол/будесонид 4,5/160 мкг, сальбутамол удушье не купировали. В августе 2014 г. пациентка консультирована микологом, дополнительного обследования также не проводилось, диагноз: глубокий микоз, в качестве терапии назначен актинолизат. На фоне приема препарата произошло резкое усиление указанных выше жалоб, отметила отделение густой мокроты в виде комочков.

На приеме: пациентка эмоциональна, возбуждена, плачет. Кожные покровы влажные, бледные. Выслушиваются дистантные хрипы в проекции трахеи, гортани. Отмечается участие вспомогательной мускулатуры в дыхании. Носовое дыхание затрудне-

но. При аускультации в легких на фоне ослабленного везикулярного дыхания масса разнотональных гудящих хрипов, которые расценены как проводные. Тоны сердца ясные, ритмичные.

При проведении спирографии не получено данных, подтверждающих обструктивные изменения: ОФВ₁ 113%, форсированная жизненная емкость легких 120%, проходимость по бронхам всех калибров сохранена, проба с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг) отрицательная (рис. 1, а).

Предварительный диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, легкой степени тяжести, персистирующая, неконтролируемая? Персистирующий аллергический риноконъюнктивит, сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам, аллергенам пыльцы деревьев (анамнестически). Пероральный аллергический синдром (фрукты семейства *Rosaceae*).

Учитывая несоответствие клинической картины, данных физического и инструментального методов обследования, отсутствие эффекта от противоастматической терапии, пациентке рекомендовано проведение бронхоскопического исследования с направительным диагнозом: механическая обтурация верхних дыхательных путей (трахея, гортань)?

При бронхоскопии получены следующие данные: гортань симметрична. Складки бледно-розовые. Подскладочный отдел и верхняя треть трахеи без особенностей. В средней трети трахеи визуализировано опухолевидное образование диаметром до 1,5–2 см, мелкодольчатой структуры, с мелкими, до 2 мм «отсевами» на слизистой оболочке, непосредственно прилегающей к основному образованию. Картина острая, подвижная, у главных бронхов не сужена, в просвете скудное количество слизистого секрета. Заключение: эндоскопическая картина, вероятнее всего, соответствует папилломе средней трети трахеи. Субкомпенсированный стеноз (см. рис. 2, 3 на цв. вклейке).

Данные цитологического исследования: папилломатозные частицы слизистой оболочки с тяжелой дисплазией и ст. *in situ* плоскоэпителиального покрова на фоне койлоцитоза.

При бронхоскопии (видеобронхоскоп BF1T180) под местной анестезией (10 мл 5% раствора лидокаин) удалена папиллома по жизненным показаниям при помощи электропетли, основание скоагулировано при помощи аргонплазменной коагуляции. Мелкие папилломы удалены при помощи фотодинамической терапии.

После хирургического вмешательства симптоматика полностью купировалась, кашель, затруднение дыхания не беспокоят. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, влажности. Носовое дыхание свободное. В легких везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Показатели спирометрии находятся в пределах нормы (см. рис. 1, б), что дало возможность пересмотра базисной терапии заболевания — использование фиксированной комбинации формотерол/будесонид 4,5/80 мкг в режиме SMART.

Обсуждение

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) — наиболее распространенная доброкачественная опухоль верхних дыхательных путей, характеризующаяся ростом папиллом в просвете гортани, трахеи и иногда легких, приводящим к обструкции просвета дыхательных путей. Хотя само заболевание редко приводит к летальному исходу, в течение многих лет пациенты нуждаются в повторных хирургических вмешательствах по удалению папиллом и в длительном противорецидивном лечении, что может приводить к значительному нарушению качества жизни [4, 5].

В России нет достоверных сведений о распространенности РРП. В США ежегодно регистрируется около 0,6–4,4 новых случая заболевания на 100 тыс. населения у детей и 1,6–3,8 случая у взрослых, в Германии — 3,62 на 100 тыс. детей и 3,94 на 100 тыс. взрослых [6].

Доказано, что респираторный папилломатоз вызывается вирусом папилломы человека (ВПЧ), распространенным повсеместно (по данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн случаев инфицирования). В настоящее время выявля-

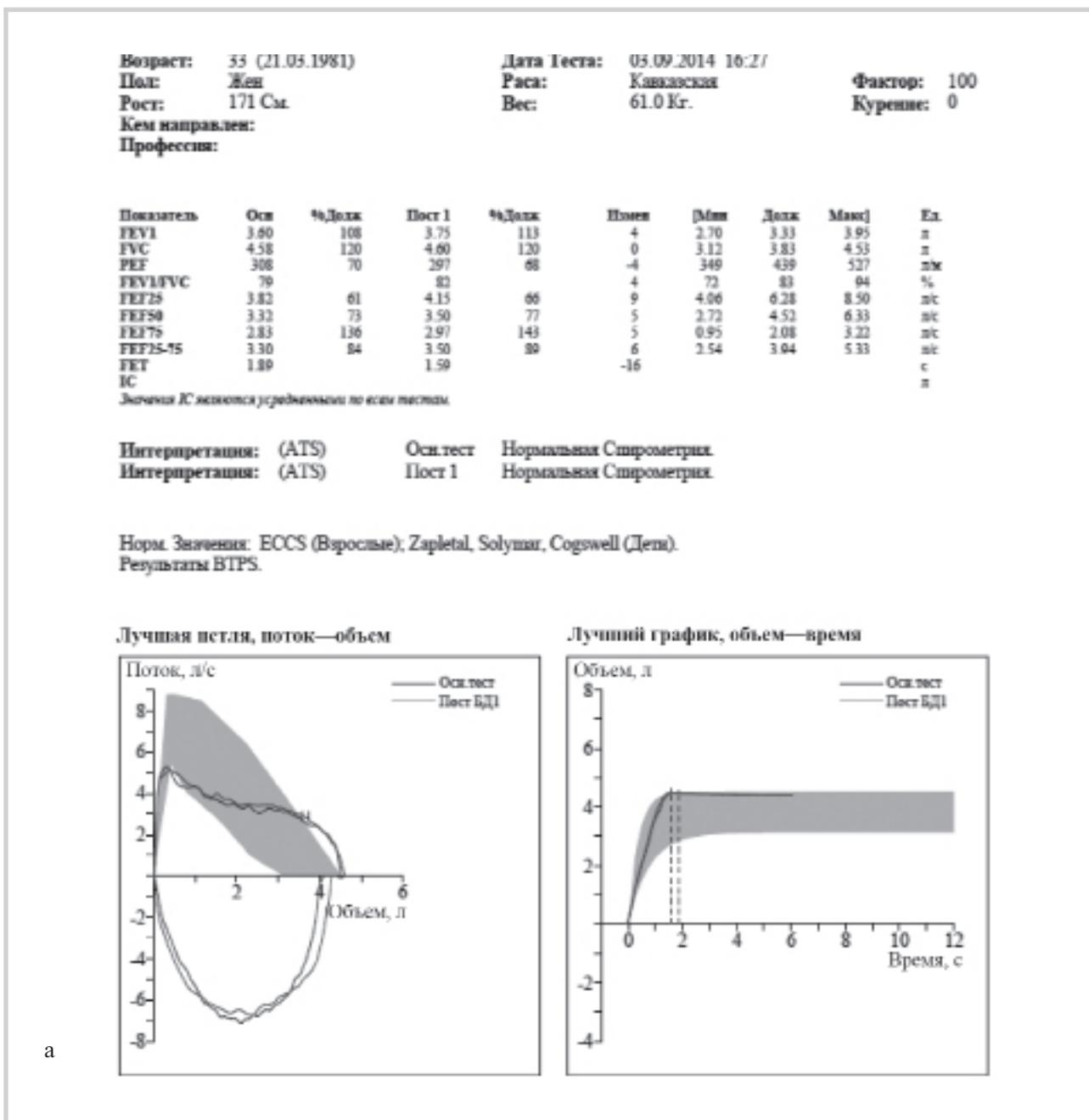


Рис. 1. Данные спирометрии.

а — исходно (проба с сальбутамолом 400 мкг).

но более 100 типов ВПЧ, определяющихся в первично-доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи и слизистых оболочек [7]. По канцерогенному потенциалу ВПЧ делят на группы низкой (6, 11, 42, 43, 44), средней (31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокой (16, 18, 45, 56) степени онкогенного риска. Респираторный папилломатоз обычно вызывается ВПЧ 6-го и 11-го типов, другие типы вируса определяются крайне редко [8]. Кроме того, потенциальную опасность в онкогенезе могут представлять ассоциации ВПЧ с вирусом простого герпеса, с цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна—Барр [9, 10].

Развитие респираторного папилломатоза взрослого может быть как следствием инфицирования дыхательных путей в мо-

мент рождения, так и результатом заражения в старшем возрасте, например при сексуальном контакте [5, 11]. Реактивация ВПЧ может произойти при интеркуррентном заболевании, травме, инфекции или по каким-либо другим причинам.

У большинства больных развивается папилломатоз гортани, первым симптомом которого служит постепенно усиливающаяся, вплоть до афонии, охриплость с дальнейшим постепенно усиливающимся стенозом [7]. Распространению папиллом в нижележащие отделы дыхательных путей могут способствовать высокая активность процесса, частые хирургические вмешательства, длительность заболевания, однако основной причиной папилломатоза трахеи, бронхов и легких является трахеотомия (более чем

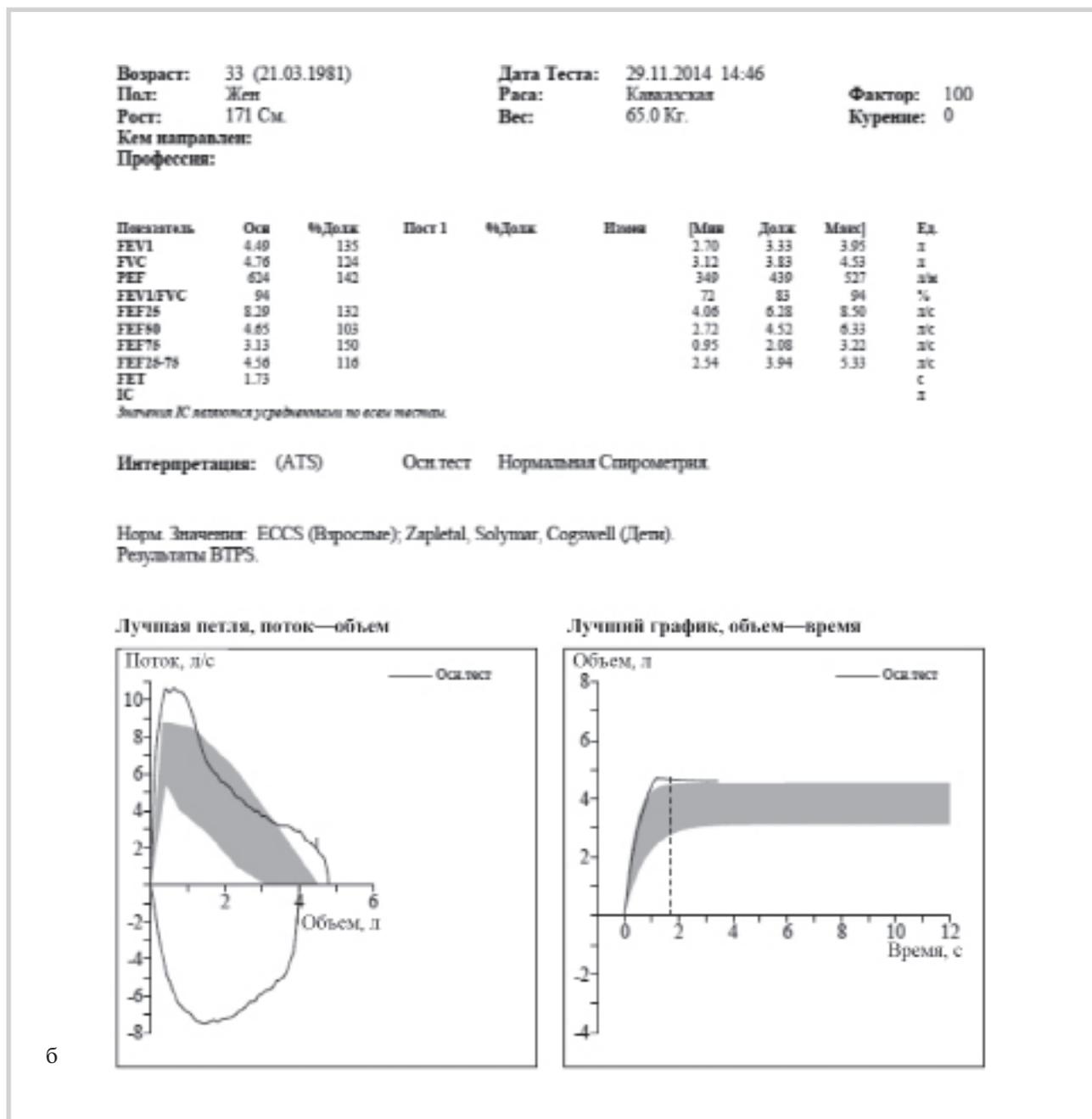


Рис. 1. Данные спирометрии (окончание).

б — после хирургического лечения.

у 90% канюленосителей). Папилломатоз легких — самая редкая форма респираторного папилломатоза, в мировой литературе описано лишь несколько десятков таких больных [12].

Несмотря на пристальное внимание исследователей к проблеме респираторного папилломатоза, она по-прежнему далека от своего решения: клиническое течение заболевания остается непредсказуемым, не разработано патогенетически обоснованное лечение, позволяющее предупредить рецидив после хирургического удаления папиллом.

Представленный случай заболевания 33-летней женщины с БА является нетипичным, поскольку папилломы локализовались в трахее, и респираторный папилломатоз протекал под маской БА. Мы наблюдали сочетание этих заболеваний, когда появление

папиллом в трахее утяжелило течение имеющейся БА. В результате удаления папиллом при бронхофиброскопии течение БА улучшилось. Таким образом, применение диагностических бронхологических методов (биопсия из области папиллом) и лечебного воздействия на образования в трахее (фотодинамическая терапия) позволило предотвратить рецидив папилломатоза трахеи и излечить пациентку от рака *in situ*.

Заключение

Поскольку респираторный папилломатоз склонен к рецидивированию и злокачественному перерождению опухолевидных разрастаний, для раннего определения рецидива, выявления ма-

лигнизации и распространения папилломатоза на другие участки респираторного тракта необходимо тщательное динамическое наблюдение пациента. Недостаточное внимание к анамнестическим данным, дефицит знаний по проблеме у врачей первичного звена привели к тому, что пациентке своевременно не провели необходимое эндоскопическое обследование и как следствие назначали различные медикаментозные методы лечения, не влияющие на характер заболевания, что вызвало дальнейший рост и распространение папиллом.

Представленный случай свидетельствует о необходимости регулярного мониторинга проходимости бронхов при помощи спирометрии и/или пикфлоуметрии, а также длительного наблюдения пациентов с БА одним лечащим врачом. Это позволяет своевременно выявить изменение характера симптоматики и применить необходимые диагностические и лечебные мероприятия.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Доступно на: <http://www.ginasthma.org/>
2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю., Васильева О.С., Волков И.К., Геппе Н.А., Княжеская Н.П., Мазитова Н.Н., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Ревякина В.А., Шубин И.В. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014;2:9-32.
3. Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике. *Пульмонология*. 2014;5:101-110.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1240-1242. doi:10.1097/JTO.0000000000000663.
5. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стрыгина Ю.В., Погосова И.Е. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*. 2009;4:66-71.
6. Katsenos S, Becker HD. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Reports in Oncology*. 2011;4(1):162-171. doi:10.1159/000327094.
7. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стеклов А.М., Стрыгина Ю.В. Распространенные ошибки диагностики и лечения детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом. *Российская оториноларингология*. 2011;3(52):142-146.
8. Барышев В.В., Андреев В.Г., Попучиев В.В., Ежов С.В. Со-временные аспекты изучения респираторного папилломатоза. Часть I. Этиология, патогенез, диагностика. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;5:35:67-72.
9. Шилова О.Ю. Инфицированность онкогенными вирусами папилломы человека и Эпштейна—Барр больных воспалительными и хроническими заболеваниями миндалин. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;1:220-221.
10. Шилова О.Ю., Уразова Л.Н. Молекулярно-генетические методы прогноза и течения рака гортани. *Сибирский онкологический журнал*. 2010;5:64-70.
11. Wilcox LJ, Hull BP, Baldassari CM, Derkay CS. Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(12):1283-1284. doi:10.1097/INF.0000000000000551.
12. Kaseda K, Horio H, Harada M, Hishima T. Solitary glandular papilloma of the peripheral lung: a report of two cases. *World J Surg Oncol*. 2014;19(12):149. doi:10.1186/1477-7819-12-149.

Поступила 10.03.2015