



## Случай дифференциальной диагностики папилломатоза трахеи у пациентки с бронхиальной астмой

Е.С. Коровкина, О.О. Магаршак

Рецидивирующий респираторный папилломатоз вызывается вирусом папилломы человека и затрагивает, главным образом, верхние дыхательные пути. Представлен случай сочетания папилломатоза трахеи с atopической бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** atopическая бронхиальная астма, папилломатоз трахеи, бронхофиброскопия.

### Введение

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 персистирующее течение симптомов заболевания, что заставляет их уменьшать повседневную активность, является причиной низкого качества жизни в целом и может впоследствии приводить к снижению производительности труда и увеличению расходов на здравоохранение [1]. Большой вклад в понимание стратегии борьбы с БА вносят рекомендации GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме), благодаря внедрению которых достигнуты успехи в диагностике и лечении заболевания.

Для подтверждения диагноза БА требуется тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование (выявление при аускультации легких свистящих хрипов) и исследование функции внешнего дыхания с помощью легочных функциональных тестов, что значительно повышает достоверность диагноза. Это необходимо, так как больные с БА, особенно при длительно существующем заболевании, неадекватно оценивают имеющиеся симптомы. Кроме того, врач может неверно оценивать такие клинические проявления заболевания, как одышка и наличие хрипов

[2]. Исследование функции внешнего дыхания позволяет объективизировать тяжесть бронхиальной обструкции и ее обратимость 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 (ОФВ<sub>1</sub>). Отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и максимальный среднеэспираторный поток (СОС<sub>25-75%</sub>) достоверно отражают тяжесть БА и эффективность проводимой терапии [3].

У большинства пациентов в зависимости от возраста БА приходится дифференцировать с различными заболеваниями:

- 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 связок;
- другие обструктивные заболевания легких, например ХОБЛ;
- необструктивные заболевания легких (например, интерстициальные заболевания легких, пневмонии);

ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», Москва.  
Елена Сергеевна Коровкина – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической аллергологии.  
Ольга Олеговна Магаршак – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории вакцинопрофилактики.



- нереспираторные заболевания (например, левожелудочковая недостаточность).

Поскольку БА встречается довольно широко, она может сочетаться с любым из вышеперечисленных состояний, что затрудняет диагностику, оценку тяжести и уровня контроля заболевания. Для установления причины развития симптомов у конкретного пациента, особенно при отсутствии эффекта от терапии бронхолитиками и высокими дозами ингаляционных и пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), 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.

### Клинический случай

Пациентка, 1981 г.р., обратилась с жалобами на удушье, ощущение кома в горле, затруднение при глотании и резкое затруднение дыхания в момент глотания, приступообразный кашель с отделением густой мокроты в виде комочков, постоянную заложенность носа с резким усилением в период с середины апреля до середины мая при пребывании в средней полосе России. Из анамнеза известно, что с раннего детского возраста пациентка наблюдалась с диагнозом БА в связи с повторяющимися эпизодами обструктивных бронхитов. В качестве терапии получала антигистаминные препараты и бронхолитики, обострения наблюдались преимущественно в холодный период, с 1985 г. отмечалась стойкая ремиссия заболевания. С 2001 г. пациентка стала отмечать возникновение приступообразного кашля с отделением скудной вязкой светлой мокроты, эпизоды затруднения дыхания при контакте с домашними животными, при нахождении в запыленных помещениях. Пациентка обратилась к пульмонологу и с 2001 г. в качестве базисной терапии в течение 2 лет получала салметерол/флутиказона пропионат в дозе 50/250 мкг по 2 дозы в сутки с хорошим эффектом, в последующем препарат самостоятельно отменила. В августе 2010 г., в период лесных пожаров, находилась в Москве, отметила резкое ухудшение состояния: присоединение прогрессирующей одышки, дистанционные свистящие хрипы после физической нагрузки и при пребывании на улице с положительным эффектом от бронхолитиков. После обращения к пульмо-

нологу возобновлена прежняя базисная терапия (салметерол/флутиказона пропионат 50/250 мкг по 2 дозы в сутки). С декабря 2011 г. была переведена на формотерол/будесонид 4,5/160 мкг по 2 дозы в сутки. В 2012 г. (первый триместр беременности) в период с середины апреля до середины мая отметила присоединение заложенности носа, ринореи, приступообразного чихания, зуда век, слезотечения, приступообразного сухого кашля, в том числе в ночные часы, также с 2012 г. отмечает появление зуда слизистой оболочки полости рта, першения в горле 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. 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. пациентка отметила усиление симптомов риноконъюнктивита, присоединение сухого приступообразного кашля, затруднение дыхания в дневные и ночные часы, свистящее дыхание, осиплость голоса при голосовой нагрузке. Пациентка продолжала получать базисную терапию формотеролом/будесонидом 4,5/160 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки, антигистаминные препараты, но симптоматика риноконъюнктивита купировалась не полностью, также сохранялись одышка, свистящее дыхание, приступообразный кашель в дневные и ночные часы.  $\beta_2$ -агонисты короткого действия оказывали незначительный эффект. В июне 2014 г. симптоматика риноконъюнктивита полностью купировалась, но сохранялись удушье, приступообразный кашель, осиплость голоса. При обращении к пульмонологу спирометрия не была проведена, 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, усилился приступообразный кашель. Комбинация формотерола/будесонида 4,5/160 мкг и сальбутамол не купировали удушье. В августе 2014 г. пациентка консультирована микологом, дополнительного обследования также не проводилось, диагноз “глубокий микоз”, в качестве терапии был назначен актинолизат. На фоне приема препарата отметила усиление кома в горле, затруднение дыхания при глотании, усиление отделения мокроты в виде комочков.



Возраст: 33 (21.03.1981)  
 Пол: Жен  
 Рост: 171 См.  
 Кем направлен:  
 Профессия:

Дата Теста: 03.09.2014 16:27  
 Раса: Кавказская  
 Вес: 61.0 Кг.  
 Курение: 0

Показатель	Оси	%Долж	Пост 1	%Долж	Пиков	[Мин	Долж	Минс]	Ед.
FEV1	3.60	108	3.75	113	4	2.70	3.33	3.95	л
FVC	4.58	120	4.80	120	0	3.12	3.83	4.53	л
FEF	308	70	297	68	-4	349	439	527	л/ж
FEV1/FVC	79	82	82	82	4	72	83	94	%
FEF25	3.82	61	4.15	66	9	4.06	6.28	8.50	л/с
FEF50	3.32	73	3.50	77	5	2.72	4.52	6.33	л/с
FEF75	2.83	136	2.97	143	5	0.95	2.08	3.22	л/с
FEF25-75	3.30	84	3.50	89	6	2.54	3.94	5.33	л/с
FET	1.89		1.59		-16				с
IC									л

Значения IC являются усредненными по всем тестам.

Интерпретация: (ATS) Осн.тест Нормальная Спирометрия.  
 Интерпретация: (ATS) Пост 1 Нормальная Спирометрия.

Норм. Значения: ECCS (Взрослые); Zapletal, Solymar, Coggwell (Дети).  
 Результаты ВТРС.

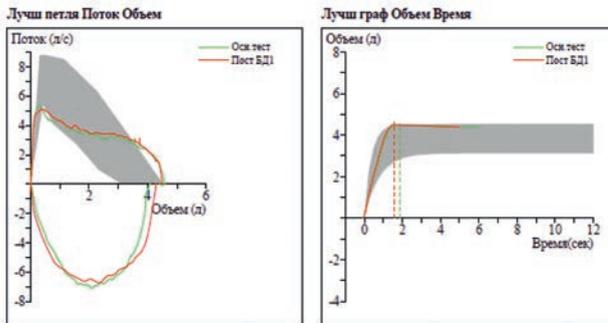


Рис. 1. Спирометрия пациентки (1981 г.р.) от 03.09.2014 г.

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

При проведении спирографии обструктивных нарушений легочной вентиляции не выявлено: ОФВ<sub>1</sub> 113% от должного, ФЖЕЛ 120% от должной, проходимость дыхательных путей на всех уровнях сохранена, проба с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг) отрицательная (рис. 1).

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

Учитывая несоответствие клинической картины, данных физикального и инструментального методов обследования, отсутствие эффекта от проводимой противоастматической терапии, пациентке было рекомендовано проведение бронхоскопического исследования; направительный

Возраст: 33 (21.03.1981)  
 Пол: Жен  
 Рост: 171 См.  
 Кем направлен:  
 Профессия:

Дата Теста: 29.11.2014 14:46  
 Раса: Кавказская  
 Вес: 65.0 Кг.  
 Курение: 0

Показатель	Оси	%Долж	Пост 1	%Долж	Пиков	[Мин	Долж	Минс]	Ед.
FEV1	4.49	135	4.70	133	2.70	3.33	3.95	л	
FVC	4.76	124	5.00	124	0	3.12	3.83	4.53	л
FEF	624	142	624	142	0	349	439	527	л/ж
FEV1/FVC	94	94	94	94	4	72	83	94	%
FEF25	8.29	132	8.29	132	9	4.06	6.28	8.50	л/с
FEF50	4.85	109	4.85	109	5	2.72	4.52	6.33	л/с
FEF75	3.13	150	3.13	150	5	0.95	2.08	3.22	л/с
FEF25-75	4.56	116	4.56	116	6	2.54	3.94	5.33	л/с
FET	1.73		1.73						с
IC									л

Значения IC являются усредненными по всем тестам.

Интерпретация: (ATS) Осн.тест Нормальная Спирометрия.

Норм. Значения: ECCS (Взрослые); Zapletal, Solymar, Coggwell (Дети).  
 Результаты ВТРС.

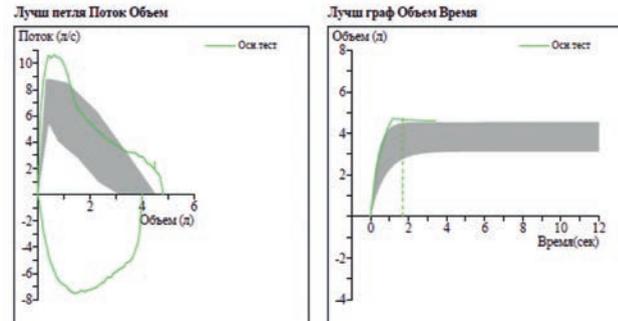


Рис. 2. Спирометрия той же пациентки от 29.11.2014 г.

диагноз: “механическая обтурация верхних дыхательных путей (трахея, гортань)?”.

При проведении бронхоскопии получены следующие данные: гортань симметрична. Складки бледно-розовые. Подскладочный отдел и верхняя треть трахеи без особенностей. В средней трети трахеи визуализировано опухолевидное образование до 1,5–2 см в диаметре, мелкодольчатой структуры, с мелкими, до 2 мм “отсевами” на слизистой оболочке, непосредственно прилегающей к основному образованию. Карина 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.

Данные цитологического исследования: папилломатозные частицы с тяжелой дисплазией бронхиального эпителия и карцинома in situ плоскоэпителиального покрова на фоне койлоцитоза.

При бронхоскопии (видеобронхоскоп BF1T180) под местной анестезией (лидокаин 5% – 10,0) проведено удаление папилломы по жизненным показаниям при помощи электропетли, основание коагулировано при помощи аргоноплазменной коагуляции. Мелкие папилломы удалены при помощи фотодинамической терапии.

После проведения оперативного вмешательства симптоматика купировалась, кашель и 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 нормальных значений, что дало возможность пересмотра базисной терапии заболевания – использование фиксированной комбинации формотерол/будесонид 4,5/80 мкг в режиме SMART (рис. 2).

### 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 значительно ухудшать качество жизни [4, 5].

В России нет достоверных сведений о распространенности РРП. В США ежегодно регистрируется новых 0,6–4,4 случая заболевания на 100 000 населения у детей и 1,6–3,8 случая на 100 000 у взрослых, в Германии – 3,62 и 3,94 случая соответственно [6].

В настоящее время доказано, что респираторный папилломатоз вызывается вирусом папилломы человека (ВПЧ), распространенным повсеместно (по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн. случаев инфицирования). В настоящее время выявлено 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-й, 11-й, 42–44-й типы), средней (31-й, 33-й, 35-й, 51-й, 52-й, 58-й типы) и высокой (16-й, 18-й, 45-й, 56-й типы) 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 вируса папилломы человека с вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барр [9, 10].

Развитие респираторного папилломатоза взрослого может быть как следствием инфицирования дыхательных путей в момент 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 с папилломатозом гортани первым симптомом является постепенно нарастающая 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 у 90% канюленосителей). Папилломатоз легких является самой редкой формой 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 утяжело 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 (лазерная фотодеструкция) 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 малигнизации и распространения папилломатоза на другие участки респираторного тракта необходимо тщательное динамическое наблюдение за пациентом. Недостаточное внимание к анамнестическим данным, дефицит знаний по этой проблеме у врачей первичного звена привели к тому, что пациентке своевременно не провели необходимое эндоскопическое обследование и как следствие назначали различные медикамен-



тозные методы лечения, не влияющие на характер заболевания, что вызвало дальнейший рост и распространение папиллом.

Представленный случай свидетельствует о необходимости регулярного мониторинга бронхиальной проходимости 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.

### Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пересмотр 2011 г. <http://www.ginasthma.org>
2. Авдеев С.Н. Обострение бронхиальной астмы // Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008. С. 120–140.
3. Айсанов З.Р. и др. // Доктор.Ру. 2009. № 5. С. 73.
4. Flieder D.B. et al. Squamous cell papilloma // Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / Ed. by W.D. Travis et al. Lyon, 2004.
5. Солдатский Ю.Л. и др. // Вестн. оториноларингол. 2009. № 4. С. 66.
6. Katsenos S. et al. // Case Rep. Oncol. 2011. V. 4. P. 162.
7. Солдатский Ю.Л. // Рос. оториноларингол. 2011. № 3. С. 142.
8. Барышев В.В. и др. // Сибирск. онкол. журн. 2009. № 5. С. 67.
9. Шилова О.Ю. // Сибирск. онкол. журн. 2009. № S1. С. 220.
10. Шилова О.Ю. и др. // Сибирск. онкол. журн. 2010. № 5. С. 64.
11. Derkay C.S. // Laryngoscope. 2001. V. 111. P. 57.
12. Kaseda K. et al. // World J. Surg. Oncol. 2014. V. 12. P. 149.