

И.В. Демко^{1,2}, М.Г. Мамаева^{1,2}, А.Ю. Крапошина^{*1,2},
Е.А. Собко^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2}, С.А. Сидоров¹,
В.В. Дятловский¹

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

²— Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

I.V. Demko^{1,2}, M.G. Mamaeva^{1,2}, A.Yu. Kraposhina^{1,2},
E.A. Sobko^{1,2}, N.V. Gordeeva^{1,2}, S.A. Sidorov¹, V.V. Dyatlovskij¹

¹— Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²— Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

The Difficulties of Differential Diagnosis of the Bronchial Obstruction Syndrome

Резюме

Бронхообструктивный синдром представляет собой нарушение бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения, который проявляется одышкой, приступами удушья, кашлем, тахикардией. Наиболее распространёнными причинами бронхообструктивного синдрома являются хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма. В некоторых случаях причиной бронхиальной обструкции являются опухоли или метастазы опухолей в легкие. В статье описан клинический случай бронхообструктивного синдрома, показывающий, что все больные с бронхиальной астмой, при отсутствии эффекта от назначенной адекватной базисной терапии, с отсутствием контроля над заболеванием, должны быть хорошо обследованы на предмет альтернативного диагноза. В нашем случае тщательное обследование больной позволило врачу аллергологу диагностировать центральный рак легкого с метастазами в лимфоузлы средостения. Особенностью случая является первичная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы, выявленная при генетическом исследовании, что определило схему дальнейшей полихимиотерапии. Данный клинический случай доказывает необходимость проведения дифференциальной диагностики, с комплексным подходом и использованием различных методик обследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром, ингибиторы тирозинкиназ, немелкоклеточный рак легких, рецептор эпидермального фактора роста

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.02.2021 г.

Принята к публикации 27.04.2021 г.

Для цитирования: Демко И.В., Мамаева М.Г., Крапошина А.Ю. и др. ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 292-296. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-292-296

Abstract

Bronchial obstructive syndrome is a violation of bronchial patency of functional or organic origin, which is manifested by shortness of breath, suffocation attacks, cough, tachycardia. The most common cause of bronchial obstructive syndrome is chronic obstructive pulmonary disease and

*Контакты: Ангелина Юрьевна Крапошина, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

* Contacts: Angelina Yurievna Kraposhina, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>

bronchial asthma. In some cases, the cause of bronchial obstruction is tumors or tumor metastases to the lungs. The article describes a clinical case of bronchial obstructive syndrome, showing that all patients with bronchial asthma, in the absence of an effect from the prescribed adequate basic therapy, with no control over the disease, should be well examined for an alternative diagnosis. In our case, a thorough examination of the patient allowed the allergist to diagnose central lung cancer with metastases to the lymph nodes of the mediastinum. A feature of the case is the primary resistance to tyrosine kinase inhibitors, revealed during a genetic study, which determined the scheme of further polychemotherapy. This clinical case proves the need for differential diagnosis, with a comprehensive approach and the use of various examination methods.

Key words: *bronchial asthma, bronchial obstruction syndrome, tyrosine kinase inhibitors, non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.02.2021

Accepted for publication on 27.04.2021

For citation: Demko I.V., Mamaeva M.G., Kraposhina A.Yu. et al. The Difficulties of Differential Diagnosis of the Bronchial Obstruction Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 292-296. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-292-296

ИТК — ингибиторы тирозинкиназы, ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за одну секунду

Введение

Бронхообструктивный синдром — это комплекс симптомов, который связан с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Наиболее распространённые жалобы при бронхиальной обструкции: одышка, приступы удушья, продуктивный или малопродуктивный кашель, тахикардия [1].

Анализ литературных данных показывает, что бронхообструктивный синдром является диагностической проблемой, которая сочетает гетерогенную группу заболеваний и разнообразные факторы риска, прогноз и терапию [2].

Следует отметить, что хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма наиболее часто являются причинами, вызывающими бронхообструктивный синдром [3]. В то же время, одной из частых причин бронхиальной обструкции являются опухоли или метастазы опухолей в легкие. Большинство злокачественных заболеваний, поражающих лёгкие, известны как первичные новообразования, к ним относятся карциномы, которые происходят из эпителиальных клеток. Клиническая картина рака лёгких при физикальном обследовании в большинстве случаев проявляется на поздних стадиях. Наиболее ранними признаками, позволяющими заподозрить новообразование лёгких, являются: постоянный кашель (может быть как сухой, так и с мокротой), одышка (инспираторного или смешанного характера) при отсутствии боли в груди, кровохарканье, общая слабость, утомляемость [4].

В клинической практике для диагностики рака легкого используется метод спиральной компьютерной томографии. Морфологическая верификация диагноза выполняется с помощью фибробронхоскопии с биопсией, которая позволяет диагностировать центральный рак легкого при отсутствии признаков при рентгенологических исследованиях [4].

Для лечения больных с немелкоклеточным раком легких используются как традиционные схемы полихимиотерапии, так и таргетные препараты — ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) — EGFR 1-го и 2-го поколений (Гефитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб). В 60% случаев резистентность возникает после 8-12 месяцев применения данных препаратов. По этой причине ингибиторы тирозинкиназ назначают в качестве терапии 2-й линии. Если при проведении молекулярно-генетического исследования до назначения ИТК обнаружена мутация в гене EGFR, в этом случае резистентность расценивают как первичную. Мутация T790M (замена аминокислотного остатка треонина на метионин в 790 положении) приводит к неэффективности применения ИТК [5].

Клиническое наблюдение

Представляем клинический случай из практики отделения аллергологии Краевой клинической больницы г. Красноярск. Пациентка Х., 58 лет, направлена к аллергологу краевой клинической больницы для уточнения диагноза в ноябре 2018г. с жалобами на приступообразный кашель по утрам с трудноотделяемой мокротой слизистого характера, после которого возникает осиплость голоса, периодически чувство тяжести, заложенности в грудной клетке, свистящее дыхание, одышку с затрудненным вдохом при подъеме по лестнице до 2 этажа.

Первые симптомы появились после эмоционально-го стресса в ноябре 2017г. Самостоятельно принимала ацетилцистеин. Ночных симптомов удушья не отмечала, бронхолитиками не пользовалась. Обследовалась у аллерголога по месту жительства в январе 2018г. При сборе анамнеза стало известно, что дедушка пациентки по материнской линии болел бронхиальной астмой. Не курит. В последние 4 года при контакте с бытовой химией отмечала приступообразный непродуктивный

кашель. В течение последних 1,5 лет отмечала сухой приступообразный кашель после перенесенной вирусной инфекции. Аллергологический анамнез отягощен реакцией на бета-лактамы антибиотики по типу анафилактического шока и крапивницы. Проживает в панельном доме, спит на синтепоновой подушке, из домашних животных — собака.

При проведении спирометрии с бронхолитиком от 31.01.2018г: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила 101%; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 89%; отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) — 86; проба с сальбутамолом 400 мг отрицательная, прирост $ОФВ_1$ — на 2%. Заключение: показатели функции внешнего дыхания в норме. Выполнены скарификационные пробы с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. Сенсибилизации не выявлено. С учетом клинической картины, данных анамнеза, объективного осмотра и дополнительных исследований, установлен диагноз «Бронхиальная астма, неаллергическая, впервые установленная». Назначена базисная терапия: беклометазон/формотерол 100/6 мкг по 1 вдоху 2 раза в день, сальбутамол 100 мкг по 1-2 вдоха ситуационно при удушье. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись эпизоды затрудненного дыхания, одышка при умеренной физической нагрузке, участились эпизоды сухого кашля, появилось свистящее затрудненное дыхание в ночное время, осиплость голоса, отмечалось снижение массы тела на 4 кг за 2 месяца при сохраненном аппетите.

В октябре 2018г. повторно консультирована аллергологом в поликлинике по месту жительства. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы и флюорографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Пациентке было назначено лечение: ипратропия бромид/фенотерол по 1 мл 4 раза в день через небулайзер, метилпреднизолон

4 мг — 3 таб. в сутки в течение 7 дней, монтелукаст 10 мг на ночь. На фоне проводимой терапии частота приступов удушья уменьшилась, но сохранялся кашель, свистящее дыхание, осиплость голоса. В связи с отсутствием контроля над симптомами бронхиальной астмы была направлена на консультацию к аллергологу Краевой клинической больницы г. Красноярск и госпитализирована 21 ноября 2018г. в аллергологическое отделение для купирования симптомов, подбора базисной терапии.

При физикальном обследовании выявлено: аускультативно дыхание проводится над всеми легочными полями, жесткое, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений 21 в минуту, $СаО_2$ 97%. Лабораторные показатели были в пределах нормы. При проведении спирограммы с бронхолитиком выявлены смешанные нарушения функции внешнего дыхания: ЖЕЛ — 53-75%; $ОФВ_1$ — 47-50%; $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ — 73-77; бронходилатационная проба (сальбутамол 400 мкг) отрицательная, прирост — 3%. На рентгенограммах органов грудной полости в 2-х проекциях легочные поля повышенной пневматизации, без затемнений, легочный рисунок диффузно усилен, корни структурны, тень средостения не смещена, аорта уплотнена, удлинена, междолевая плевра справа уплотнена. Контур диафрагмы четкий, ровный, синусы свободны (рис. 1).

Несмотря на наличие аллергологического анамнеза, респираторных симптомов, изменения функции внешнего дыхания с умеренным снижением ЖЕЛ, отрицательный бронходилатационный тест, отсутствие эффекта от проводимой базисной терапии бронхиальной астмы требовало проведения дополнительных исследований. При проведении трахеобронхоскопии выявлен двусторонний диффузный умеренно выраженный бронхит со слабо выраженной слизистой гиперсекрецией. Деформация среднедолевого и нижнедолевого бронхов справа. Взята биопсия среднедолевого и нижнедолевого бронхов (рис. 2).

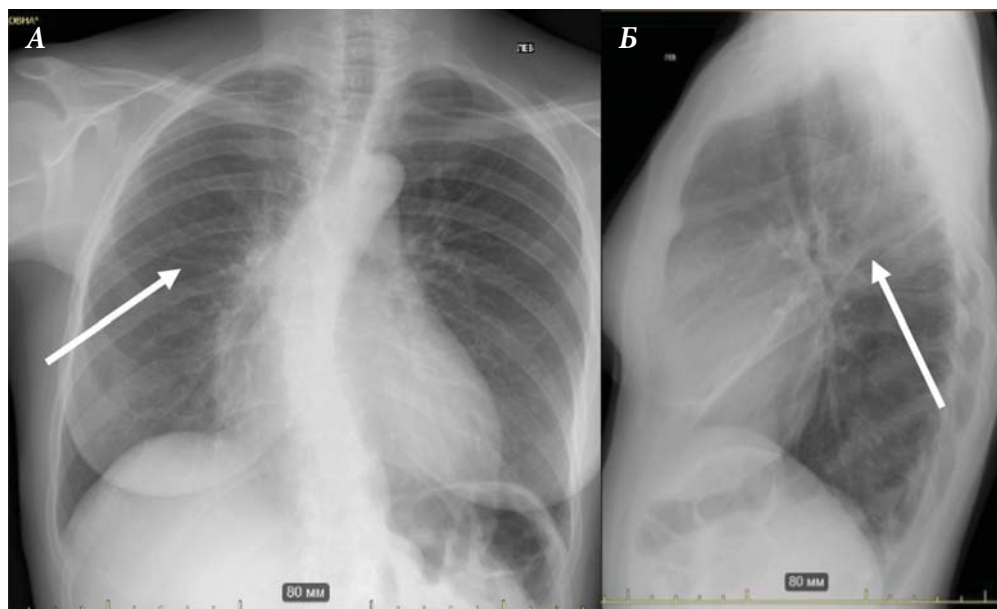


Рисунок 1.
Рентгенография
органов грудной
клетки в 2-х
проекциях от
23.11.2019г.

а) прямая проекция,
б) боковая проекция

Figure 1. Radiography
of chest organs
in 2 projections
dated 23.11.2019.

a) direct projection,
b) lateral projection

30.11.2018г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, на которой определялось объемное образование в корне правого лёгкого размерами 30,2×33,8×42,5 мм, с тяжистыми бугристыми контурами. Долевые бронхи сдавлены за счет данного образования, определяется культя среднедолевого бронха. В средней доле правого легкого определяются признаки канцероматозного лимфангита. Средостение структурно, не смещено. Увеличенных лимфоузлов нет. Плеврального выпота нет. Свободная жидкость в перикарде толщиной 27,4 мм (рис. 3).

При осмотре врачом-оториноларингологом патологии со стороны ЛОР-органов не выявлено. При трехкратном цитологическом исследовании мокроты микобактерии туберкулеза не обнаружены. При патогистологическом исследовании бронха определяются железистоподобные структуры, характерные для аденокарциномы бронха. Таким образом, у больной диагностирован центральный рак правого легкого. Пациентка была направлена к онкологу в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (ККОЦ).



Рисунок 2. Трахеобронхоскопия от 26.11.2018г.
Figure 2. Tracheobronchoscopy dated 26.11.2018

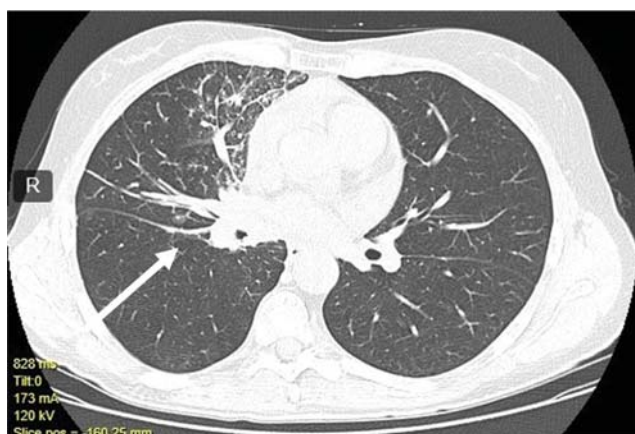


Рисунок 3. МСКТ органов грудной клетки от 30.11.2018г.
Figure 3. MSCT of thoracic organs dated 30.11.2018

В апреле 2019г в Красноярском краевом онкологическом центре больной установлен диагноз «Центральный рак правого легкого IIIa стадии (T3N₁M0). Деформация средне-долевого и нижнедолевого бронхов справа. Метастазы в лимфоузлах средостения». При цитогенетическом исследовании биоптата лёгкого в ККОЦ обнаружена положительная мутация гена EGFR. Тип мутации T790M, ALK — негативно. Следовательно, пациентка имеет первичную резистентность к ингибиторам тирозинкиназ. Согласно полученному патогистологическому заключению, назначен курс полихимиотерапии в режиме EP (Этопозид и Цисплатин).

Обсуждение

Заболеваемость населения раком легкого за последние годы резко возросла во многих странах мира. Ежегодно в мире регистрируется более 1,2 миллиона новых случаев рака легкого. В России рак лёгкого также занимает 1 место среди онкологических заболеваний, его доля составляет 12%. При этом центральный рак легкого составляет 60 — 80% от всех случаев рака [6, 7]. Статистика заболеваемости для обоих полов различается. У мужчин рак легкого является самым распространенным онкологическим заболеванием и составляет 16,7% всех случаев. У женщин этот показатель значительно ниже и составляет 8,8% [7].

При определении факторов, влияющих на заболевание центрального рака легкого, на первом месте стоит курение — 79,1%, далее — профессиональные вредности (обработка металла 8,3%; химическое производство — 5,6% и т.д.) [8]. Поэтому врачи первичного звена, имея определенные стереотипы в диагностике центрального рака легкого в меньшей степени, могли предполагать у нашей пациентки данную патологию.

Ранним клиническим симптомом у больных центральным раком легкого является кашель — по данным литературы до 70%. Вторыми по частоте встречаемости симптомов — боли в грудной клетке (38%) и одышка (37,9%) [8]. В нашем случае кашель при контакте с химическими веществами у пациентки появился за 4 года до установки диагноза, но поскольку сработал вышеописанный стереотип и характерные анамнестические данные (у дедушки БА, аллергологический анамнез) все же более подходящим диагнозом оказалась БА.

Трудности диагностики центральный рак легкого на современном этапе связаны также с преобладанием перибронхиальной его формы, длительно не вызывающей значительного сужения просвета или обтурацию бронха [6]. В нашем случае клинические проявления бронхобструктивного синдрома появились за 1,5 года до момента постановки диагноза. Наличие бронхобструктивного синдрома, отсутствие эффекта от базисной терапии БА позволили усомниться в правильности поставленного ранее диагноза и дополнительные обследования (трахеобронхоскопия и МСТК органов грудной клетки) выявили признаки центрального рака легкого. Больная была направлена к онкологу для дальнейшего лечения.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что все больные с бронхиальной астмой, при отсутствии эффекта от назначенной адекватной базисной терапии, с отсутствием контроля над заболеванием, должны быть тщательно обследованы на предмет альтернативного диагноза. Описанный клинический случай доказывает необходимость проведения дифференциальной диагностики, с комплексным подходом и использованием различных методик обследования. Клиницисту следует помнить, что опухоли бронхов являются частой причиной упорного бронхообструктивного синдрома. Необходимо обращать внимание на то, что при неэффективности назначенной базисной терапии обязательно нужно исключать онкологический процесс.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Демко И.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>): окончательное утверждение для публикации рукописи

Мамаева М.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>): разработка концепции и дизайна

Крапошина А.Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания

Собко Е.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания

Гордеева Н.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>): разработка концепции и дизайна

Сидоров С.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6676-6656>): анализ и интерпретация данных

Дятловский В.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6472-8004>): анализ и интерпретация данных

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Demko I.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>): final approval for the publication of the article

Mamaeva M.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>): concept and design development

Kraposhina A.Yu. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): assessment of the article or checking critically for important intellectual content

Sobko E.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): assessment of the article or checking critically for important intellectual content

Gordeeva N.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>): concept and design development

Sidorov S.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6676-6656>): data analysis and interpretation

Dyatlovskij V.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6472-8004>): data analysis and interpretation

Список литературы/ References:

1. Akhtar N., Bansal J.G. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer*. 2017; 41(5): 328-339. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2017.07.002
2. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Бронхообструктивный синдром в современной практике врача-терапевта. *Терапия*. 2017; 11(1): 47-53.
Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. Broncho obstructive syndrome in modern practice of a general practitioner. *Therapy*. 2017; 11(1): 47-53. [In Russian]
3. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 5: 47-52.
Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V. et al. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014; 5: 47-52. [In Russian].
4. Миллер Д.С., Пашковская Д.В., Поровский Я.В. и др. Ранние клинические симптомы рака лёгкого в практике врача. *Наука молодых*. 2019; 7(2): 240-246. doi: 10.23888/HMJ201972240-246
Miller D.S., Pashkovskaya D.V., Porovsky Y.V. et al. Early clinical symptoms of lung cancer in a physician's practice. *Science of the Young*. 2019; 7(2): 240-246. doi: 10.23888/HMJ201972240-246 [In Russian].
5. Филипенко М.Л., Дымова М.А. Тест на мутацию Т790М гена EGFR: от определения резистентности к новым возможностям терапии. В кн.: *Жидкостная биопсия для онкологической практики*. Новосибирск, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет. 2017; 25-27.
Filipenko M.L., Dymova M.A. Test for T790M mutation of the EGFR gene: from determination of resistance to new treatment options. *Liquid biopsy for oncological practice*. Novosibirsk, Novosibirskiy natsional'nyy issledovatel'skiy gosudarstvennyy universitet. 2017; 25-27. [In Russian].
6. Колосов Е.Н., Лаптев В.Я. Ранние симптомы центрального рака легкого. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 15(2): 155.
Kolosov E.N., Laptev V.Ya. Early symptoms of central lung cancer. *Journal of New Medical Technologies*. 2008; 15(2): 155. [In Russian].
7. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Исследование статистических особенностей заболеваемости раком легкого в омской области в целях оптимизации ранней диагностики. *Математические исследования в естественных науках*. 2015; 12: 146-154. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25
Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K. Study of statistical features of lung cancer incidence in Omsk region in order to optimize early diagnosis. *Matematicheskie issledovaniya v estestvennykh naukakh*. 2015; 12: 146-154. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25 [In Russian].
8. Палагина Н.А., Пашнина Г.Ф. К вопросу о диагностике центрального рака легкого. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2008; 3(3): 39.
Palagina N.A., Pashnina G.F. To the issue of diagnosis of central lung cancer. *Vestnik Chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy*. 2008; 3(3): 39. [In Russian].