

# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

---

УДК 615.13-031.63-002.28-06:616.24]-036.1

DOI: 10.17816/pmj36482-87

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА) С ИЗОЛИРОВАННЫМ ЛЕГОЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

*О.В. Обухова<sup>1,2\*</sup>, О.В. Хлынова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Пермская краевая клиническая больница, Россия

## CLINICAL CASE OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S) WITH ISOLATED PULMONARY LESION

*O.V. Obukhova<sup>1,2\*</sup>, O.V. Khllynova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

---

Легочные васкулиты включают гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся деструкцией сосудов легких с воспалением и некрозом тканей. С клинической точки зрения легочные васкулиты остаются сложными для диагностики и лечения заболеваниями. Поражение легких – одна из характерных черт гранулематоза с полиангиитом (ГПА), наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек составляющих классическую триаду заболевания. При ГПА поражение легких диагностируют у 60–85 % больных. Как правило, оно сочетается с вовлечением других органов, но у 9 % пациентов может быть основным проявлением заболевания. Представлен случай ГПА с изолированным легочным поражением.

**Ключевые слова.** Легочный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-ассоциированный васкулит.

Pulmonary vasculites include heterogenic group of diseases, characterized by destruction of pulmonary vessels with inflammation and tissue necrosis. From the clinical point of view, pulmonary vasculites are still difficult to diagnose and treat.

Pulmonary lesion is one of typical features of granulomatosis with polyangiitis (GPA) along with upper respiratory tract and renal pathologies, composing classical triad of this disease.

In case of GPA, pulmonary lesion is diagnosed in 60–85 % of patients. As a rule, it is combined with involvement of other organs, but in 9 % of patients, it can be the main manifestation of disease. The paper presents a case of GPA with isolated pulmonary lesion.

**Key words.** Pulmonary vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, ANCA-associated vasculitis.

---

© Обухова О.В., Хлынова О.В., 2019

тел.: +7 (902) 630 81 69

e-mail: obukhova.o@list.ru

[Обухова О.В. (контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, врач-пульмонолог; Хлынова О.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии].

## ВВЕДЕНИЕ

Легочные васкулиты включают гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся деструкцией сосудов легких с воспалением и некрозом тканей. Для клиницистов они представляют сложную диагностическую проблему из-за низкой распространенности и отсутствия специфических клинических проявлений, что требует проведения дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями, диффузными болезнями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями [3–5]. Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) относится к системным васкулитам (СВ) – тяжелым полиорганным заболеваниям, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), при которых прогноз во многом определяется скоростью диагностики и правильным назначением индукционной терапии. Отличительным признаком ГПА является сочетание патогенетически связанного с АНЦА некротизирующего васкулита преимущественно сосудов мелкого калибра различной локализации и сопутствующего ему гранулематозного воспаления, прежде всего в органах респираторного тракта [7]. Поражение легких – одна из характерных черт ГПА, наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек составляющих классическую триаду заболевания [2]. Представляем случай ГПА с изолированным легочным поражением.

## Клинический случай

Пациентка И., 44 года, заболела в июле 2016 г. После переохлаждения под кондиционером появилась лихорадка до 39°C, малопродуктивный кашель, слабость, потливость. К врачу не обращалась, самостоятельно

принимала жаропонижающие, противовирусные препараты, азитромицин. На фоне лечения достигнуто снижение температуры до субфебрильной, уменьшился кашель, но сохранялся интоксикационный синдром. В начале августа 2016 г. возобновилась фебрильная лихорадка. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены двусторонние разнокалиберные очаги инфильтративной плотности и более крупные фокусы инфильтрации в 1, 4-м и 5-м сегментах с обеих сторон, малый гидроторакс справа. Высказано предположение о двусторонней внебольничной пневмонии. Пациентка госпитализирована в стационар по месту жительства, где получала антибактериальную (цефтриаксон, левофлоксацин) и симптоматическую терапию. В ходе госпитализации при выраженной клинической и рентгенологической симптоматике обращает на себя внимание отсутствие признаков лабораторного воспалительного синдрома: нормальный уровень лейкоцитов без палочкоядерного сдвига нейтрофилов и низкие значения С-реактивного белка, слизистый характер мокроты. После лечения при контрольной рентгенографии грудной клетки отмечалось исчезновение инфильтратов слева и гидроторакса, однако сохранялось утолщение междолевой плевры, усиление легочного рисунка справа в основании верхней доли. Достигнуто клиническое улучшение в виде нормализации температуры, уменьшения кашля. Состояние расценено как пневмония в стадии текущего разрешения. Пациентка выписана из стационара под наблюдение участкового терапевта по месту жительства, рекомендовано повторное рентгенологическое обследование через месяц. В последующем до ноября 2016 г. динамического медицинского наблюдения не было.

С ноября 2016 г. – нарастание респираторных жалоб: усиление кашля, инспираторная одышка при физической нагрузке, доступной ранее; нарастание интоксикационного синдрома; фебрильная лихорадка; артралгии локтевых, коленных суставов с воспалительным ритмом болей; кровохарканье. Пациентка госпитализирована в пульмонологическое отделение Пермской краевой клинической больницы.

*Анамнез жизни.* Курила в течение 17 лет по 7–10 сигарет в день (ИКЧ = 8,5 пачка/лет), в течение последних 7 лет не курит. Профессиональные вредности отрицает. Наследственность по бронхолегочной патологии не отягощена. Беременностей – 5, одни роды, аборт – 4. Прием эстрогенсодержащих препаратов отрицает.

*Объективный статус.* Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Индекс массы тела 22 кг/м<sup>2</sup>. Выраженность одышки по шкале MRC (Medical Research Council dyspnea scale – шкала одышки Британского медицинского исследовательского совета) – 1 балл. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Дыхание жесткое, хрипов нет. Насыщение крови кислородом, измеренное методом пульсоксиметрии (SpO<sub>2</sub>): в покое – 97 %, в тесте с 6-минутной ходьбой – не десатурирует, пройденное расстояние – 500 м. Частота сердечных сокращений 98 в минуту. Артериальное давление 115/70 мм рт. ст. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. Коленные, локтевые суставы визуально не изменены, объем движений в них сохранен.

*Лабораторно-инструментальные методы обследования.* Анализ крови: СОЭ – 55 мм/ч, лейкоцитоз –  $11,0 \cdot 10^9$ /л без палочкоядерного сдвига, тромбоцитоз –  $374 \cdot 10^9$ /л,

С-реактивный белок – 24,54 мг/дл, гиперфибриногенемия – 8,8 г/л, повышение РФМК – 6,5 мг/100 мл, Хагеман-зависимый фибринолиз – более 60 минут, D-димер – 1,26 мкг/мл. Анализ мочи (трехкратно) – без патологических изменений. Нормальные уровни прокальцитонина, креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации. Мокрота слизисто-гнойная с лейкоцитами (50–60 в поле зрения), в лейкоформуле мокроты преобладают нейтрофилы.

Функция внешнего дыхания не нарушена.

Аллергологическое обследование: нормальный уровень общего иммуноглобулина Е.

По данным рентгенографии грудной клетки, рентгеноскопии, анализа архива прослеживалась отрицательная динамика. На фоне усиленного легочного рисунка по всем легочным полям наблюдались разнокалиберные очаговоподобные тени и фокусы инфильтративного характера.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости во 2, 5, 8-м сегментах правого, 1, 2, 8-м сегментах левого легкого – неправильной округлой и овоидной формы, перибронхиально расположенные инфильтраты с неровными, нечеткими контурами, размерами до 55×33×30 мм, с участками перифокального уплотнения по типу «матового стекла». По всем легочным полям множественные малой и средней интенсивности меньших размеров инфильтраты и очаговые тени. На фоне инфильтратов определяются просветы бронхов и полости деструкции до 5 мм. Неравномерно уплотнена и утолщена костальная и междолевая плевра. Передние бифуркационные, бронхопультмональные лимфоузлы до 10–13 мм.

При фибробронхоскопии выявлен правосторонний нижнедолевой эндобронхит 2-й степени, двусторонний диффузный эн-

добронхит 1-й степени. При цитологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа в мазках нейтрофильные лейкоциты, клетки цилиндрического эпителия без атипии.

В ходе комплексного обследования (отрицательные результаты бактериоскопии мокроты на КУМ дважды, бактериоскопии мокроты на КУМ люминесцентным методом дважды, исследование мокроты методом ПЦР, ВАСТЕС, посевов мокроты, мочи на МБТ, исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа на КУМ дважды, отрицательный Диаскин-тест) туберкулезное поражение легких было отвергнуто.

Ревматологические пробы показали нормальный уровень ревматоидного фактора, антител к циклическому цитрулиновому виментину, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов до 83 %, отрицательный иммуноблот на маркеры диффузных заболеваний соединительной ткани. В крови выявлен перинуклеарный тип антител к цитоплазме нейтрофилов (p-АНЦА) в титре 1:320.

Патологии ЛОР-органов не обнаружено.

Таким образом, были выделены ведущие синдромы: синдром крупноочаговой диссеминации, синдром инфильтрации легочной ткани с деструкцией, лабораторный воспалительный синдром. Ввиду выявления диагностического титра p-АНЦА, отсутствия кожных проявлений, признаков поражения почек и язвенно-некротического поражения верхних дыхательных путей, характерных для ГПА, пациентке предложена видеоторакоскопическая биопсия легкого для верификации диагноза.

В итоге была выполнена видеоторакоскопическая атипичная резекция средней и верхней долей правого легкого с биопсией лимфатического узла средостения. При гис-

тологическом исследовании в материале легочного резектата обнаружены мозаичные фокусы с утолщенными межальвеолярными перегородками и единичными фокусами реактивной гиперплазии альвеолоцитов, периваскулиты с выраженной адвентициальной реакцией и обилием воспалительно-клеточной инфильтрации; зональные некрозы неправильной геометрической формы с включением эпителиоидно-клеточной перифокальной инфильтрации с многоядерными клетками по типу Пирогова – Лангханса; участки деструктивного васкулита. При дополнительной гистохимической окраске (Циль – Нильсен) КУМ не обнаружены. В ткани лимфоузла – реактивная гиперплазия, синусный гистиоцитоз без опухолевой ткани, структур специфического и гранулематозного воспаления. Патолого-анатомическое заключение: морфологическое соответствие начальной стадии гранулематоза с полиангиитом (Вегенера).

На основании ведущих клинических синдромов, выявления p-АНЦА и двух классификационных критериев ГПА (рентгенологического – узелки, инфильтраты, полости в легких, морфологического соответствия ГПА) пациентке был поставлен *диагноз*: гранулематоз с полиангиитом, изолированная легочная форма, активность 1–2-й степени.

В дальнейшем лечение осуществлялось в ревматологическом отделении Пермской краевой клинической больницы. Пациентке осуществлено введение циклофосфида – 800 мг внутривенно дважды с интервалом в 14 дней, назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут. На фоне проведенной иммуносупрессивной терапии купировано кровохарканье, лихорадка, артралгии, наблюдалась клиническая, лабораторная и рентгенологическая положительная динамика. Даны

рекомендации по дальнейшему приему преднизолона и введению циклофосфида. Суммарная доза циклофосфида 12 г достигнута в декабре 2017 г.

При динамическом наблюдении с 2016 по 2019 г. имеют место клиническое улучшение (отсутствие кашля, интоксикации, лихорадки, кровохарканья, купирование активности процесса), стабильная картина по данным рентгенологического обследования легких.

### Выводы

Традиционно принято считать, что васкулиты относятся к компетенции ревматологов. Однако в реальной клинической практике пациенты с васкулитами, как правило, первоначально обращаются за медицинской помощью к интернистам общего профиля или к врачам других медицинских субспециальностей, что объясняется чрезвычайным полиморфизмом клинической картины с возможным вовлечением в патологический процесс практически любых органов и систем.

Первыми симптомами ГПА наиболее часто становятся повышение температуры тела, признаки поражения верхних дыхательных путей или органа слуха и артралгии [5]. В то же время клинические или рентгенологические признаки поражения легких в первый месяц ГПА наблюдаются лишь у одного из трех таких пациентов (27,1 %) [5]. При прогрессировании ГПА поражение легких диагностируют уже у 60–85 % больных. Как правило, оно сочетается с вовлечением других органов, но у 9 % пациентов может быть основным проявлением заболевания [2]. Таким образом, спектр клинических проявлений ГПА в дебюте заболевания в первую очередь характеризуется симптомами поражения ЛОР-органов, реже легких, в сочетании с повышением температуры тела и артралгиями.

Представленный случай иллюстрирует проявления ГПА в виде изолированного поражения легких. Диагностика ГПА у представленной пациентки была затруднена в связи с отсутствием при ее первичном обращении за медицинской помощью характерного поражения ЛОР-органов и выявления р-АНЦА, не обладающих высокой диагностической специфичностью при ГПА [1]. Именно поэтому заболевание оставалось без верификации на протяжении пяти месяцев. В итоге морфологические данные, полученные в результате биопсии легкого, позволили поставить окончательный диагноз. В настоящее время доказано, что клиническое течение ГПА зависит от времени начала патогенетического лечения. В данном случае своевременная диагностика и назначение циклофосфида способствовали стабилизации заболевания.

Таким образом, своевременная диагностика ГПА представляет непростую клиническую задачу для врачей различных специальностей ввиду редкости заболевания и многообразия клинических проявлений. Раннее определение АНЦА повышает частоту диагностики ГПА, а выполненная биопсия пораженных органов и получение гистологического материала позволяют верифицировать диагноз морфологически. Только своевременная постановка диагноза дает возможность как можно раньше назначать терапию, что позволяет избежать инвалидизации пациентов.

### Библиографический список

1. Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив* 2018; 05: 13–21.

2. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология 2012; 50 (6): 19–28.

3. Flossmann O., Berden A., de Groot K., Hagen C., Harper L., Heijl C., Jayne D., Luqmani R., Mabr A., Mukhtyar C., Pusey C., Rasmussen N., Stegeman C., Walsh M., Westman K. European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2011; 70 (3): 488–494.

4. Flossmann O. Risks of treatments and long-term outcomes of systemic ANCA-associated vasculitis. Presse Med 2015; 44 (6Pt.2): e251–e257.

5. Frankel S.K., Cosgrove G.P., Brown K.K. Small vessel vasculitis of the lung. Chron Respir Dis 2005; 2 (2): 75–84.

6. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med.1992; 116 (6): 488–498. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488>

7. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., Flores-Suarez L.F., Gross W.L., Guillevin L., Hagen E.C., Hoffman G.S., Sayne D.R., Kallenberg C.G.M, Lamprecht P., Langford C.A., Luqmani R.A., Mabr A.D., Matteson E.L., Merkel P.A., Ozen S., Pusey C.D., Rasmussen N., Rees A.S., Scott D.G.I., Specks U., Stone J.H., Takahashi K., Watts R.A. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65 (1): 1–11. DOI: 10.1002/art.37715

Материал поступил в редакцию 27.05.2019