

ПНЕВМОНЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТА С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА

М. А. БАГИРОВ, Т. К. ТОКАЕВ, А. С. ЗАЙЦЕВА, К. В. ТОКАЕВ, Ю. А. ЕВДОКИМОВ, В. А. ХОМЕНКО

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение пациента 42 лет с некротизирующим гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), осложненным аспергиллезом легкого, которому по жизненным показаниям пришлось выполнить пневмонэктомию. При микробиологическом исследовании операционного материала получен сливной рост плесневых грибов рода *Aspergillus fumigatus*. При гистологическом исследовании – картина некротизирующего гранулематоза с полиангиитом, формирование полостей деструкции с фиброзными стенками и наличием грибковой флоры; фибринозно-геморрагический плеврит.

Через месяц после проведенного оперативного вмешательства пациент переведен в ревматологическое отделение, где была начата биологическая анти-В-клеточная терапия ритуксимабом с хорошим эффектом.

Ключевые слова: пневмонэктомия, аспергиллез легких, гранулематоз Вегенера, некротизирующий гранулематоз с полиангиитом

Для цитирования: Багиров М. А., Токаев Т. К., Зайцева А. С., Токаев К. В., Евдокимов Ю. А., Хоменко В. А. Пневмонэктомия у пациента с осложненным течением гранулематоза Вегенера // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 49-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-49-54

PNEUMONECTOMY IN THE PATIENTS WITH THE COMPLICATED COURSE OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS

M. A. BAGIROV, T. K. TOKAEV, A. S. ZAYTSEVA, K. V. TOKAEV, YU. A. EVDOKIMOV, V. A. KHOMENKO

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of 42-year old male patient with necrotising granulomatosis with polyangitis (Wegener's granulomatosis) complicated by pulmonary aspergillosis, and due to the latter a life-saving pneumonectomy had to be done. Microbiological tests of surgery specimens detected the cell crowding of mold fungi of *Aspergillus fumigatus*. The histological tests showed necrotising granulomatosis with polyangitis, formation of cavities with fibrotic walls and fungal population; fibrinous-hemorrhagic pleurisy.

In one month after surgery the patient was transferred to the rheumatological ward, where biological anti-B-cellular therapy with rituximab was started with a consequent positive outcome.

Key words: pneumonectomy, pulmonary aspergillosis, Wegener's granulomatosis, necrotising granulomatosis with polyangitis

For citations: Bagirov M.A., Tokaev T.K., Zaytseva A.S., Tokaev K.V., Evdokimov Yu.A., Khomenko V.A. Pneumonectomy in the patients with the complicated course of Wegener's granulomatosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 49-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-49-54

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) – системный васкулит сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, вены, артериолы, артерии), характеризующийся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек. Заболевание было описано Н. Klinger (1931 г.), R. Rössle (1933 г.) и F. Wegener (1936 г.).

Этиология гранулематозного полиангиита (ГПА), как и других системных васкулитов, неизвестна. Среди возможных причин активно обсуждаются вирусная или бактериальная инфекция (*Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis jirovecii*), прием лекарственных препаратов, генетическая предрасположенность (HLA-B8, HLA-B7, HLA-DR2) [1]. Его распространенность в Российской Федерации – 8,5 случая на 1 млн [4]. Средний возраст больных ГПА составляет 40 лет, но заболевание может возникнуть в любом возрасте. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Системные васкулиты относят к так называемым иммунонегативным воспалительным процессам,

при которых не выявляют отложение иммунных комплексов. Одним из основных критериев диагностики системных васкулитов является обнаружение антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). У больных с ГПА определяются антитела преимущественно к протеиназе-3 [3]. АНЦА непосредственно воздействуют на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания с антигенами (протеиназа-3, миелопероксидаза), находящимися на поверхности клеточной мембраны, что приводит к активации нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия. АНЦА увеличивает миграцию нейтрофилов и их токсичность в отношении эндотелиальных клеток. Активированные нейтрофилы способствуют высвобождению различных протеолитических ферментов и хемокинов, которые участвуют в повреждении стенки сосудов.

АНЦА нарушают апоптоз нейтрофилов и стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, приводя к хронизации воспалительного процесса. Подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания, является целью терапии пациентов с системными васкулитами [2]. Стандартное лечение

включает применение высоких доз системных кортикостероидов и циклофосфида, или генно-инженерной анти-В-клеточной терапии (ритуксимабом).

При проведении иммуносупрессивной терапии высока вероятность присоединения тяжелых комбинированных инфекций, как бактериальных, так и грибковых. Несмотря на осторожность врачей и проведение превентивных курсов антибактериальной и противогрибковой терапии, не всегда удается их избежать.

Представляем клинический случай лечения пациента с некротизирующим полиангиитом (гранулематоз Вегенера), осложненным аспергиллезом легкого.

Больной М. (42 года), поступил в ФГБНУ «ЦНИИТ» 21.12.2015 г. с жалобами на одышку в покое, повышение температуры тела до 39,0°C, озноб, обильное выделение мокроты гнилостно-гнойного характера, до 200 мл в сутки. Из анамнеза заболевания: в 2002 г. установлен диагноз – гранулематоз с полиангиитом, с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, суставов. Проводили наблюдение и лечение у ревматолога по месту жительства. Больной получал системные глюкокортикостероиды в высоких дозах (метилпреднизолон до 44 мг/день), курсы циклофосфида. Также проводили курсы пульс-терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом. В связи с развитием геморрагического цистита в 2013 г. циклофосфамид был отменен. В 2013 г. на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в легких выявлены инфильтраты с признаками деструкции. При динамическом наблюдении в 2014 г. на рентгенограммах отмечаются постепенное нарастание инфильтративных изменений, увеличение полостей деструкции. Данные изменения расценивали как прогрессирование основного заболевания. Было проведено несколько курсов пульс-терапии глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 1 000 мг) и циклофосфамидом (1 000 мг) 1 раз в месяц. Получена положительная рентгенологическая динамика: уменьшение полости деструкции при сохранении инфильтрации в легких.

В июле 2015 г. пациент отметил повышение температуры тела до 39,0°C, появление кашля с обильным выделением мокроты гнилостно-гнойного характера, в связи с чем проведена антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (моксифлоксацин, гатифлоксацин, амоксицилин/клавулоновая кислота). Несмотря на лечение, состояние больного продолжало ухудшаться, сохранялись лихорадка до 39,0°C, ознобы, кашель с обильным выделением гнойной мокроты, слабость, усилилась одышка. Потеря массы тела за 6 мес. составила 15 кг.

При обследовании по месту жительства исключено прогрессирование системного васкулита. Выявленные изменения расценены как внебольничная пневмония. В течение 14 дней проводили антибактериальную и противогрибковую терапию

(амоксицилин/клавулоновая кислота, флуконазол) – без эффекта.

При госпитализации в хирургическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» состояние больного тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью (одышка при минимальной физической нагрузке) и выраженным интоксикационным синдромом с повышением температуры тела до 39,5-40°C, кашлем с гнойной мокротой, эпизодами кровохарканья с выделением до 10-15 мл алой крови. Кожные покровы бледные, влажные. Индекс массы тела 26,8 кг/м². Аускультативно в левом легком дыхание везикулярное, проводится по всем полям, справа резко ослаблено, выслушивались влажные крупнопузырчатые хрипы.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови отмечалась анемия легкой степени (гемоглобин – 107 г/л), лейкоциты 10,8 × 10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 9%, умеренная эозинофилия – 6%, значительное повышение СОЭ (130 мм/ч Вестергрену). В биохимическом анализе крови отмечались умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ – 72 Е/л), гипопропротеинемия (61 г/л), гипоальбуминемия (29 г/л), диспротеинемия (альбумин-глобулиновый коэффициент 0,9). Также в крови выявлен повышенный уровень АНЦА к протеиназе-3 – 35 Ед/мл (норма до 10 Ед/л). Анализ мочи в пределах вариантов нормы.

При исследовании функции внешнего дыхания – нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу: ЖЕЛ – 63%, ОФВ₁ – 55%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 87,3%. В газовом составе крови умеренная гипоксемия (РаО₂ – 70 мм рт. ст.). Снижение сатурации (StO₂ – 89%).

На обзорной рентгенограмме и компьютерной томограмме ОГК (рис. 1 и рис. 2) в верхней доле правого легкого массивные сливные участки инфильтрации с деструкцией легочной ткани неправильной формы размером 137 × 70 × 81 мм; в S₆ крупная полость распада до 61 × 77 × 86 мм; в паренхиме S₄ левого легкого патологические очаги и полость распада до 32 × 35 мм.

При люминесцентной микроскопии мокроты кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) методом ПЦР не обнаружены. Посев мокроты на неспецифическую микрофлору роста не дал.

Учитывая, что лечащий врач-ревматолог исключил прогрессирование ГПА, возникло предположение, что у пациента, длительно получающего комбинированную иммуносупрессивную терапию системными кортикостероидами и циклофосфамидом, развились инфекционные осложнения, в том числе аспергиллез легких.

Пациенту был установлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом, ассоциированный с АНЦА, со спецификацией к протеиназе-3 с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, мочевого пузыря, органа слуха, глаз, кожи, суставов, активная



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма ОГК от 21.12.2015 г. пациента М. При поступлении в ФГБНУ «ЦНИИТ». Описание в тексте

Fig. 1. Chest X-ray of male patient M. as of 21.12.2015 By the admission to Central Tuberculosis Research Institute (Described in the text)

фаза. Осложнения: абсцедирующая правосторонняя пневмония; множественные аспергиллемы правого легкого.

Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния пациента, наличие у него необратимых распространенных гнойно-деструктивных изменений паренхимы правого легкого, осложненных рецидивирующим кровохарканьем, 23.12.2015 г. по жизненным показаниям выполнена видеоассистированная плеврорпневмонэктомия справа.

Длительность операции составила 3 ч. Кровопотеря – 940 мл. Технические особенности выполнения операции: раздельная обработка сосудов корня легкого; ушивание и плевризация центральной культи бронха ручными атравматическими швами (центральная культя сформирована на уровне устья правого главного бронха, по боковой стенке трахеи).

Технические сложности данной операции: тотальная облитерация плевральной полости, наличие осумкованной эмпиемы плевры в нижних отделах по задней костальной поверхности, рубцовая трансформация и инфильтрация элементов корня легкого, повышенная кровоточивость тканей, обусловленная основным заболеванием.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Двигательная активность восстановлена на 3-и сут. Учитывая тяжесть состояния пациента, а также опасность развития эмпиемы плевры в связи с интраоперационным инфицированием плевральной полости (вскрыта осумкованная полость эмпиемы), дренаж в плевральной полости находился 14 дней для контроля характера экссудата и интраплеврального введения антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Последую-

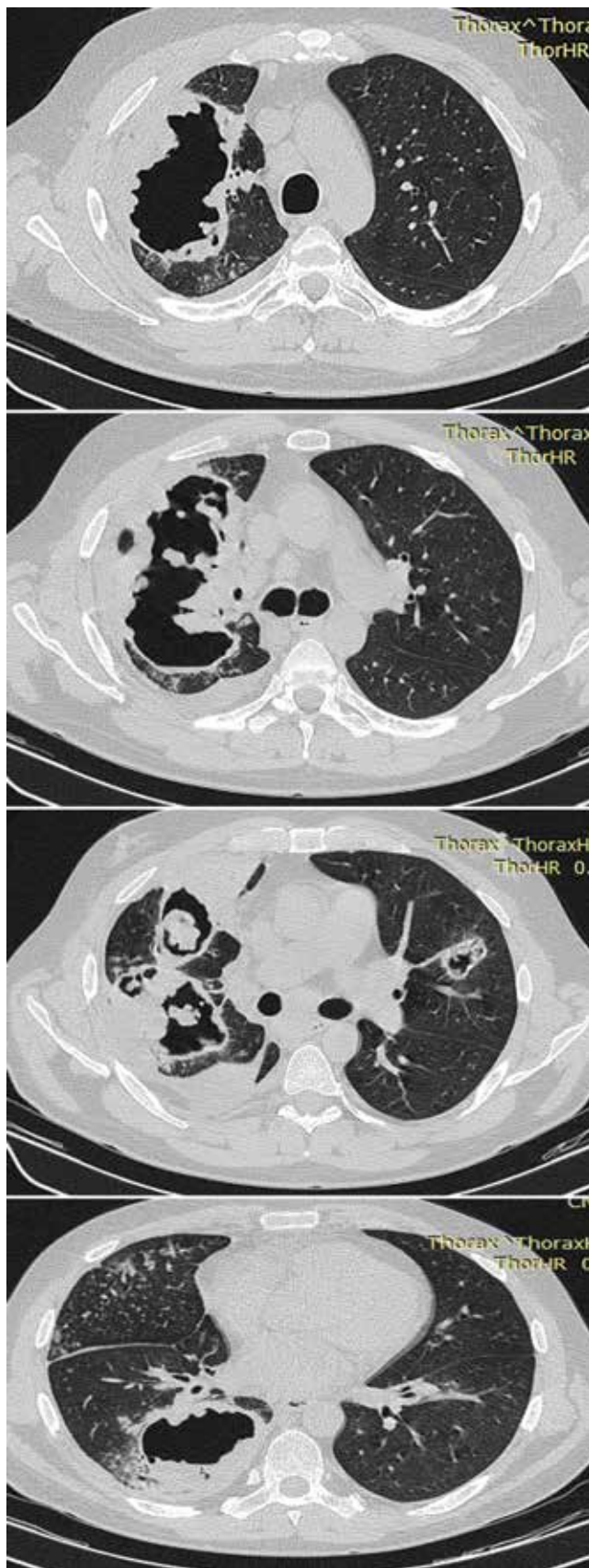


Рис. 2. Компьютерная томограмма ОГК от 21.12.2015 г. пациента М.

Описание в тексте

Fig. 2. Chest computer tomography of male patient M. as of 21.12.2015 (Described in the text)

щее ведение плевральной полости проводили пункционным методом. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

На обзорной рентгенограмме ОГК в 1-е сут после операции (рис. 3): состояние после плевропневмонэктомии справа. Справа определяется уровень жидкости до переднего отрезка III ребра, органы средостения умеренно смещены вправо. В левом легком свежих очагов и инфильтративных изменений не определяется.



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма ОГК от 22.12.2015 г. пациента М. (1-е сут после операции)

Fig. 3. Chest X-ray of male patient M. as of 22.12.2015 (within 24 hours after the surgery)

При микробиологическом исследовании операционного материала ДНК МБТ и КУМ не обнаружены, роста патогенной неспецифической микрофлоры нет, получен сливной рост плесневых грибов рода *Aspergillus fumigatus*.

При гистологическом исследовании операционного материала – картина некротизирующего гранулематоза с полиангиитом, формирование полостей деструкции с фиброзными стенками и наличием грибковой флоры; фибринозно-геморрагический плеврит (рис. 4).

В послеоперационном периоде пациенту была продолжена терапия системными глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 32 мг/день), антибиотиками широкого спектра (линезолид 1,2 г/сут), заместительная иммунотерапия (иммуноглобулин человека нормализованный 5% 0,4 г/кг в день), противогрибковая терапия (вориконазол 400 мг/день), дезинтоксикационная терапия.

Пациент консультирован ревматологом ФГБНУ «НИИТ им. В. А. Насоновой». Подтвержден диагноз гранулематоза с полиангиитом, АНЦА-ассоциированный. У пациента с высокой активностью системного васкулита сохраняется высокий риск прогрессирования процесса. Монотерапия системными кортикостероидами не способна контролиро-

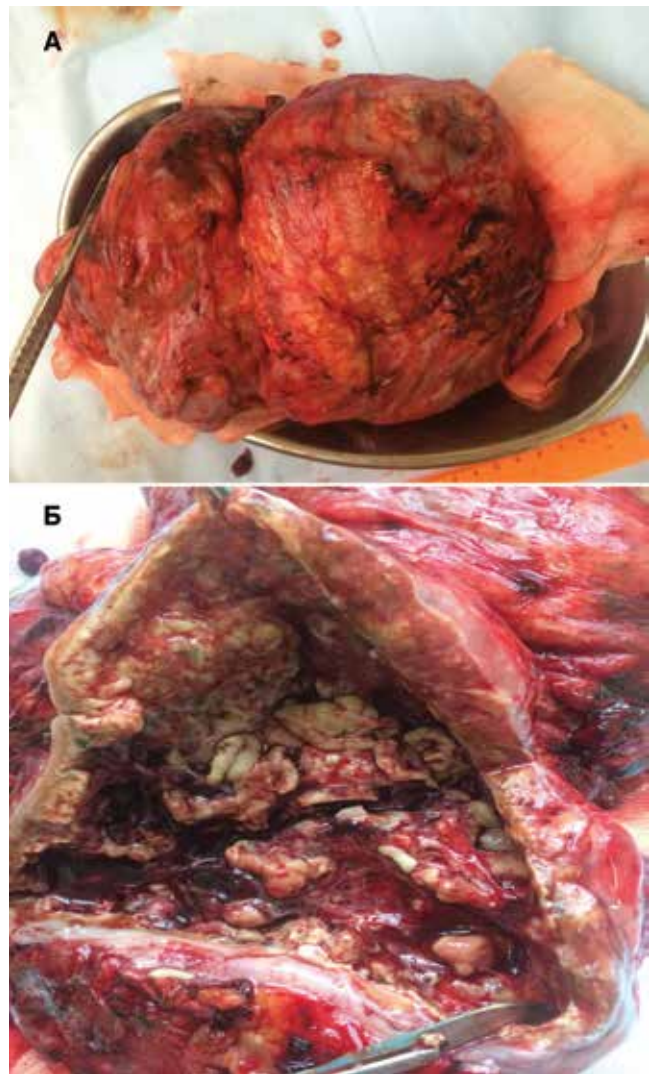


Рис. 4. Фотографии макропрепарата удаленного легкого.

А. Внешний вид правого легкого

Б. Полость деструкции с гнойным содержимым в верхней доле легкого

Fig. 4. Photos of a gross specimen of the resected lung.

А. General appearance of the right lung

Б. Cavity with purulent content in the upper lobe of the lung

вать течение васкулита у пациента. По жизненным показаниям обосновано присоединение биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом, обладающим наиболее благоприятным профилем безопасности в отношении инфекционных осложнений в сравнении с другими схемами лечения.

Через месяц после проведенного оперативного вмешательства пациент переведен в ревматологическое отделение клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

На момент выписки из ФГБНУ «ЦНИИТ» в клиническом анализе крови сохранялся лейкоцитоз $18,6 \times 10^9/\text{л}$, анемия легкой степени (гемоглобин – 103 г/л), повышенная СОЭ до 40 мм/ч по Вестергрену. В биохимическом анализе крови сохранялся

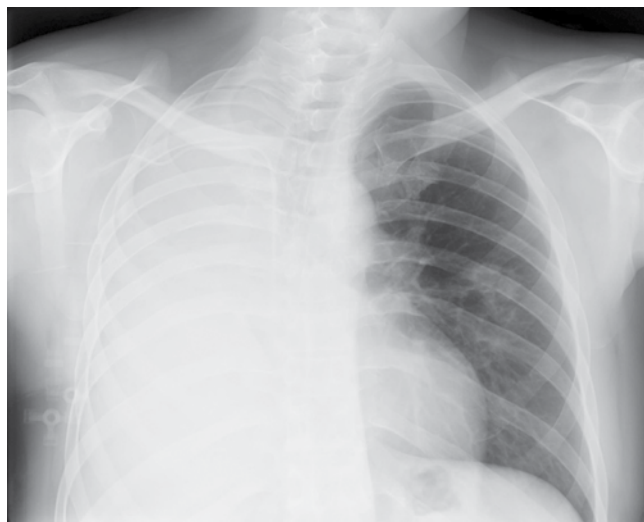


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма ОГК от 15.01.2016 г. пациента М.

При выписке из ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 5. Chest X-ray of male patient M. as of 15.01.2016 When discharged from Central Tuberculosis Research Institute

незначительно повышенный уровень трансаминаз (АЛТ – 45 Ед/л), креатинин в пределах вариантов нормы – 88 мкмоль/л, нарушения белкового обмена не выявлено. В анализе мочи по Нечипоренко эритроциты до 500×10^6 /л. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и компьютерной томограмме (рис. 5, 6) правый гемиторакс уменьшен в объеме (после плеврэктомии), гомогенно затенен, средостение умеренно смещено вправо. В S₄ левого легкого уменьшение инфильтрации и размеров полости деструкции.

В клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова была начата биологическая анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (мабтера в/в 1 000 мг каждые 2 нед.), вводился 5%-ный человеческий иммуноглобулин 1,0 г/кг в 1 сут, продолжено снижение дозы системных кортикостероидов (метилпреднизолона).

Больной выписан из ревматологического отделения в удовлетворительном состоянии с рекомендацией повторного проведения биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом через 4 мес.

Заключение

Выполнение пневмонэктомии у пациента с диагнозом гранулематоза с полиангиитом, ассоциированным с АНЦА, с поражением легких и других органов было обусловлено возникновением на фоне



Рис. 6. Компьютерная томограмма ОГК от 15.01.2016 г. пациента М. При выписке из ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 6. Chest computer tomography of male patient M. as of 15.01.2016 When discharged from Central Tuberculosis Research Institute

иммуносупрессивной терапии абсцедирующей правосторонней пневмонии. Оперативное вмешательство, выполненное по жизненным показаниям, комплексная антибактериальная, противогрибковая терапия в сочетании с адекватной индукционной терапией системного васкулита, начатая в раннем послеоперационном периоде, позволили значительно улучшить состояние пациента. Дальнейшее лечение осуществлялось в ревматологическом отделении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. И. Васкулиты и васкулопатии. – 1999. – № 9. – С. 35-37.
2. Насонов Е. Л., Бекетова Т. В. Рекомендации по лечению системных васкулитов // Проект Национальных рекомендаций по ревматологии. – 2013.
3. Gross W.L., Csernok E., Trabandt A. Pathogenesis of Wegner's granulomatosis // *Ann. Med. Int.* – 1998. – Vol. 149. – P. 280-286.
4. Watts R. A., Mooney J., Skinner J., Scott D. G., Macgregor A. J. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – P. 51.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

Багиров Мамед Адилевич

доктор медицинских наук,
руководитель хирургического отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-60.
E-mail: bagirov60@gmail.com

Зайцева Анна Сергеевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
Тел.: 8 (916) 189-68-38
E-mail: anyasyls@yandex.ru

Токаев Тимур Казбекович

врач-торакальный хирург.
Тел.: 8 (926) 541-06-72.
E-mail: tthoracic@gmail.com

Токаев Казбек Васильевич

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
Тел.: 8 (916) 347-63-24.
E-mail: tokaevk@mail.ru

Евдокимов Юрий Анатольевич

врач анестезиолог-реаниматолог.
Тел.: 8 (495) 768-60-49.
E-mail lyubov.evd@gmail.com

Хоменко Владимир Александрович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
Тел.: 8 (903) 771-51-14.
E-mail: khomenkov@mail.ru

REFERENCES

1. Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.I. Angiities and vasculopathies. 1999, no. 9, pp. 35-37. (In Russ.)
2. Nasonov E.L., Beketova T.V. *Rekomendatsii po lecheniyu sistemnykh vaskulitov*. [Recommendations for treatment of systemic vasculopathies]. Proekt Natsionalnykh Rekomendatsiy Po Revmatologii Publ., 2013.
3. Gross W.L., Csernok E., Trabandt A. Pathogenesis of Wegner's granulomatosis. *Ann. Med. Int.*, 1998, vol. 149, pp. 280-286.
4. Watts R.A., Mooney J., Skinner J., Scott D.G., Macgregor A.J. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, pp. 51.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.

Mamed A. Bagirov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Surgery Department.
Phone: +7 (499) 785-90-60.
E-mail: bagirov60@gmail.com

Anna Zaytseva

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
Phone: +7 (916) 189-68-38.
E-mail: anyasyls@yandex.ru

Timur K. Tokaev

Doctor, Chest Surgeon.
Phone: +7 (926) 541-06-72.
E-mail: tthoracic@gmail.com

Kazbek V. Tokaev

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
Phone: +7 (916) 347-63-24
E-mail: tokaevk@mail.ru

Yury A. Evdokimov

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Phone: +7 (495) 768-60-49.
E-mail lyubov.evd@gmail.com

Vladimir A. Khomenko

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
Phone: +7 (903) 771-51-14.
E-mail: khomenkov@mail.ru

Поступила 21.12.2017

Submitted as of 21.12.2017