

Гранулематоз с полиангиитом: астмаподобное и псевдопневмоническое начало болезни

А.Ю.Третьяков¹, С.П.Захарченко¹, В.Н.Шиленок²

1 – ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»: 308015, Белгород, ул. Победы, 85;

2 – ООО Центр медицинской диагностики «Томограф»: 305018, Курск, ул. Дружбы, 4

Резюме

Представлено описание случая гранулематоза с полиангиитом, характеризовавшегося трехлетним пароксизмальным астмаподобным симптомокомплексом (на фоне гранулематозных изменений в подскладочном пространстве гортани), последующей трансформацией в многофокусное деструктивное поражение легких (при отсутствии клинических признаков гломерулонефрита) с положительным терапевтическим ответом при назначении комбинированного лечения цитостатическим препаратом, ритуксимабом, системными глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, протеиназа-3.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-753-756

Granulomatosis with polyangiitis manifested with asthma-like syndrome followed by pneumonia-like syndrome

A.Yu.Tret'yakov¹, S.P.Zakharchenko¹, V.N.Shilenok²

1 – Federal Belgorod National Research University: 85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia;

2 – Medical Diagnostic Center “Tomograph”: 4, Druzhby str., Kursk, 305018, Russia

Summary

A case of granulomatosis with polyangiitis is described in the article. The patient experienced 3-year paroxysmal asthma-like syndrome with granulomatous lesion of the subglottic portion of the larynx that further developed into multifocal destructive lesions of the lungs without clinical signs of glomerulonephritis and with positive response to combined therapy with cytostatic agents, rituximab and systemic steroids. The main criteria of granulomatosis with polyangiitis in this patient were high levels of ANCA and anti-proteinase-3 antibodies. Therefore, granulomatosis with polyangiitis is characterized by polymorphic onset of lung disease with co-existing paroxysmal respiratory syndrome, infiltrative and destructive pulmonary lesions.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, ANCA, proteinase 3.

Гранулематоз с полиангиитом (ГП) – экстравакулярный гранулематоз, ассоциированный с продукцией антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА), в первую очередь к протеиназе-3 (ПР-3), наличием некротического васкулита малых / средних сосудов (капилляры, вены, артериолы, артерии) и клиническими признаками поражения верхних дыхательных путей, почек, с возможным вовлечением легочной ткани [1, 2]. Болезнь встречается сравнительно редко – ежегодная заболеваемость на 1 млн популяции составляет: в Японии – $\geq 5,8$; среди европейцев – $\leq 8,4-12,0$, распространенность в популяции последних – ≈ 95 случаев [3, 4]. Следует особо сказать об эволюции нозологии: прежнее наименование – гранулематоз Вегенера, нынешнее – ГП. В подобной замене (в медицинской истории редко столь драматично происходящей) кроется факт не столько восстановления исторической справедливости: подобный клинический случай за 5 лет до Ф.Вегенера был описан его коллегой Х.Клингером (1931) и обозначен используемым сегодня словосочетанием, однако Х.Клингер трактовал ГП как особый вариант узелкового периартериита [5, 6]. Важнее нравственная предпосылка такого

рода исправления – неправильно закрепить имя человека за описанным им явлением, когда такой частный исследовательский успех принадлежит лицу с настолько значительной мировоззренческой (нацистской по сути) деформацией [2, 7–9].

В патогенетическом отношении ГП неоднороден. В зависимости от преобладания гранулематозного процесса или васкулита внутри нозологии различаются 2 формы – системная и локальная. В 1-м случае васкулит реализован максимально, гранулематоз его лишь дополняет, а клиническая картина наиболее показательна вследствие поражения почек и легких. Во 2-м все ограничивается гранулематозным воспалением, локализованным в верхних и / или нижних дыхательных путях без иных системных признаков, но с местными некротическими, деструктивными изменениями [10–12]. Причем локальная форма ГП не обязательно трансформируется в системный вариант, и патология остается стойко сосредоточенной в указанных зонах [11, 12]. Такой вариант течения ГП (преимущественно без обнаружения ПР-3-АНЦА и миелопероксидазы-АНЦА) в России может достигать 30–50 % случаев [13]. Кроме того, среди системной формы могут встречаться

ситуации с практически полным отсутствием клинических проявлений гломерулонефрита [1], а также с симптомами иных заболеваний. Примером является следующий клинический случай.

Больная М. 58 лет, по профессии – медицинская сестра. Поступила в пульмонологическое отделение 19.03.12 с диагнозом внебольничная двусторонняя пневмония средней тяжести, с деструкцией, локализованная в S8 справа, S2, 5, 8, 9, 10 слева, парапневмонический экссудативный плеврит слева, дыхательная недостаточность I степени. Жалобы на интенсивный малопродуктивный кашель, одышку и повышение температуры до 38,5 °С на протяжении последних 5 дней. Появление симптомов больная связывает с переохлаждением. Последние 3 года страдает бронхиальной астмой (БА). Пароксизмальный бронхообструктивный синдром, интерпретируемый по амбулаторной карте как БА тяжелого течения с рецидивами 3–5 раз в год, являлся условием приема 10–20 мг в сутки преднизолона на протяжении 3 лет; с самого начала болезни назначались ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) – беклометазона дипропионат 800–1 200 мкг в сутки – без должного эффекта; 5 мес. назад установлена транзиторная афония с последующей стойкой дисфонией, что связывалось с использованием иГКС. В последний месяц терапия БА состояла из преднизолона (15 мг в сутки), бекотида (800 мкг в сутки), салбутамола и теотарда (700 мг в сутки). На момент поступления: состояние средней тяжести; сознание ясное; гиперстенический статус; признаки диспластического ожирения; кожные покровы бледные, влажные; *acne vulgaris* в гирсутных зонах; температура 38,2 °С; лимфатические узлы не увеличены; костно-мышечная система без особенностей. Осиплость голоса (говорит шепотом). Дыхание через нос свободное, видимой деформации ЛОР-органов нет, обе половины грудной клетки в дыхании участвуют равномерно, голосовое дрожание ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, укорочение перкуторного звука в нижних отделах грудной клетки; над этими участками дыхание ослабленное, влажные консолидированные хрипы, частота дыхания – 22 в минуту. Границы сердца не изменены; тоны глухие, ритмичные, акцент II тона над легочной артерией; пульс 73 в минуту; артериальное давление – 110 / 60 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом, глотание свободное, живот увеличен в объеме за счет жировой клетчатки, мягкий, безболезненный; печень, селезенка не увеличены; почки не пальпируются; симптом поколачивания отрицательный с 2 сторон.

Общий анализ крови (19.03.12): эритроциты – $4,79 \times 10^{12}$ / л; гемоглобин – 142 г / л; лейкоциты – $6,6 \times 10^9$ / л; гранулоциты – 89 % (N42,2–72,2 %); лимфоциты – 9,7 % (N20,5–51,2 %); моноциты – 1 % (N1,7–9,3 %); тромбоциты – 183×10^9 / л; скорость оседания эритроцитов – 17 мм / ч.

Общий анализ мочи (19.03.12): цвет желтый, pH 4,5, плотность – 1,018, белок – 0,033 г / л, эпителиальные клетки – 1–2 в поле зрения (п. з.), лейкоциты – 1–2 в п. з., эритроциты – 0; кристаллы оксалатов.

Биохимический анализ крови: общий белок – 59 г / л (N65–85 г / л); билирубин – 11,7 мкм / л; креатинин – 88 мкм / л; мочевина – 5,03 мМ / л; холестерин – 5,63 мМ / л; глюкоза – 6,2 мМ / л; аспартатаминотрансфераза – 16,5 ед / л; аланинаминотрансфераза – 31,3 ед / л; фибриноген – 3,2 г / л; активированное частичное тромбопластиновое время – 45 с; протромбиновый индекс – 90 %; Na – 131,1 мМ / л (N135–145 мМ / л); K – 5,03 мМ / л (N3,5–5,0 мМ / л); прокальцитонин – 0,144 нг / мл (N < 0,05 нг / мл); онкомаркер (30.03.12) Cyfra-21-1 – 1,2 нг / мл (N0–3,5 нг / мл). ВИЧ, RW, HbsAg и AntiHCV – отрицательно.

При выполнении компьютерно-томографического (КТ) исследования органов грудной клетки (20.03.12): двусторонние фокусы инфильтрации овальной и неправильной формы, участки кавитации с переменной толщиной стенок в S8 правого легкого, S2, 5, 8, 9, 10 левого легкого, отдельные цилиндрические бронхоэктазы в средней доле, небольшое количество жидкости в заднем синусе слева (рис. 1).

При проведении фибробронхоскопии выявлен катарально-гнойный эндобронхит.

Общий анализ мокроты (20.03.12): характер слизисто-гнойный, эпителиальные клетки – 15 в п. з., лейкоциты – 20 в п. з., альвеолярные макрофаги – 8 в п. з. При цитологическом исследовании мокроты клеточной атипии не выявлено.

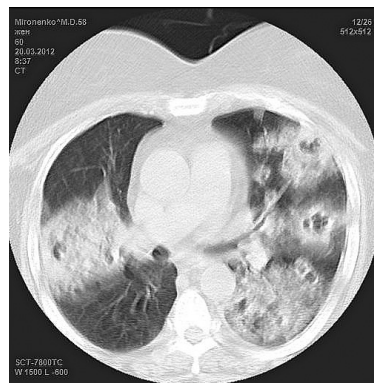


Рис. 1. КТ больной М. при поступлении (описание в тексте)
Figure 1. Patient M. Lung CT on admission

Микробиологическое исследование (26.03.12). Посев мокроты: *Streptococcus pyogenes* – 10^5 КОЕ / мл с чувствительностью к левофлоксацину, цефепиму, цефотаксиму, линезалиду; *Candida spp.* – 10^5 КОЕ / мл.

При исследовании с помощью полимеразной цепной реакции микобактерий туберкулеза (22.03.12) не выявлено.

При исследовании функции внешнего дыхания (22.03.12) установлены рестриктивные нарушения I степени без бронхиальной обструкции.

Электрокардиография (19.03.12): ритм синусовый, нормальная электрическая ось сердца, предсердная экстрасистолия.

Эхокардиография: без особенностей; при ультразвуковом исследовании печени, поджелудочной железы, почек, селезенки, органов малого таза патологических изменений не выявлено.

В связи с предполагаемой внебольничной пневмонией пациентке назначена антимикробная терапия (цефотаксим 3 г в сутки, левофлоксацин (Левифлокс) 500 мг в сутки *per os*), ингаляции суспензии будесонида (Пульмикорт) 2 мг в сутки. При выявлении с помощью КТ участков деструкции предполагался стафилококковый генез пневмонии, дополнительно назначена инфузия линезолида (Зивокс) 1 200 мг в сутки. Спустя 20 дней терапии в силу ее неэффективности с отсутствием рентгенологической динамики больная консультирована специалистами ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». В качестве причины данного состояния рассматривался ГП, в связи с чем был сделан запрос в районную больницу по месту жительства пациентки для получения прежде выполненных флюорограмм и выполнена оценка титров АНЦА, полученных методом непрямой иммунофлуоресценции в фиксированных на этаноле гранулоцитах, и анти-PP-3, полученных методом иммуноферментного анализа при помощи тест-системы (INOVA Diagnostics, Inc. США).

Оказалось, что изменения в легких установлены еще за 4 мес. до нынешнего наблюдения (рис. 2), тогда как субъективных признаков болезни тогда не отмечалось. Кроме того, на протяжении всего срока госпитализации у пациентки ни разу не были зафиксированы типичные проявления БА. Титры АНЦА – 1 : 80 (N < 1 : 40); уровень анти-PP-3 – 32 ед / мл (N < 20 ед / мл).

При ларингоскопическом исследовании выявлен участок нестеногического (I степень по классификации Cotton–Myer) разрастания в подскладочном пространстве рыхлой грануляционной ткани размером $\approx 0,5 \times 1,0$ см светло-коричневого цвета. Исследование биоптата: материал представлен диффузным скоплением эпителиоидных клеток, лимфоцитов и нейтрофилов.

Несмотря на неспецифическую гистологическую картину, принимая во внимание повышение значений АНЦА, далее тера-



Рис. 2. Флюорограмма больной М. (26.11.11)
Figure 2. Patient M. Photofluorogram, November 26, 2011

пия ГП на протяжении 7 мес. проводилась с использованием цитостатических препаратов (циклофосфамид 1,0–1,5 мг / кг в сутки, азатиоприн 2 мг / кг в сутки), ритуксимаба (Мабтера 375 мг / м² 1 раз в неделю), системных ГКС. Выполнено локальное введение ГКС в зону подвязычного поражения гортани. В результате лечения произошло значительное разрешение легочных изменений с формированием участков посткавитарного пневмосклероза, улучшился голос, купирован бронхообструктивный синдром. К моменту последнего контроля (10.12.12) АНЦА – 1 : 20; анти-ПР-3 – 8 ед / мл.

При достаточно типичном в данном примере характере поражения легочной ткани для ГП следует отметить ряд особых качеств. Во-первых, присутствие продолжительного 3-летнего имитирующего БА этапа болезни, на протяжении которого терапия системными, а также и ГКС могла явиться модулирующим фактором клинической картины васкулита. Во-вторых, при значительных полостных инфильтративных поражениях легочной ткани на момент настоящей госпитализации сам манифест ГП имел относительно неярко выраженные черты системного и местного проявления, с отсутствием характерных признаков вовлечения почек и выраженной дыхательной недостаточности, несмотря на то, что с момента регистрации флюорографических данных и последующей полной клинической реализацией ГП отмечен 4-месячный бессимптомный период. Говоря о причинах, по которым явные флюорографические признаки респираторной патологии еще в ноябре 2011 г. не привлекли внимания соответствующих служб, отметим, что они имели больше социальную, нежели профессиональную основу. К 3-й особенности васкулита здесь следует отнести сравнительно быстрый ответ на лечение цитостатическими препаратами и ритуксимабом с редукцией клинической картины и заметного улучшения по результатам рентгенографии. В литературе такой терапевтический эффект встречается не так часто.

Главными критериями диагностики ГП у пациентки явились не результаты морфологической оценки материала из подскладочной зоны гортани (они не были показательными), а высокие титры АНЦА и уровень анти-ПР-3. Антитела к ПР-3 (3-й после идентифицированных эластазы и катепсина G, сериновой протеиназы азурофильных гранул нейтрофилов [14]) почти на 40 % превышали верхний допустимый уровень. Что касается изменений в гортани, то при встречаемости такой патологии примерно у 30–60 % больных ГП подскладочный стеноз регистрируется лишь в 16–23 % случаев, а гистологическая картина бывает специфичной только у 5–15 % пациентов [15–17]. С этих позиций на данном примере следует рассматривать и причину отсутствия демонстративности морфологического исследования, и генез пароксизмального респираторного дискомфорта, неверно причисленного в начальной стадии болезни к БА. Напоминающий БА симптомокомплекс имел под собой, по-видимому, нейрогенную природу. Грануляции в подскладочном пространстве стенотического уровня не достигали, тогда, вероятнее, все определялось либо эпизодически возникающей дисфункцией голосовых связок (ларингоспаз-

мом), либо бронхиальной констрикцией, как это иногда бывает при наличии патологического разрастания или инородного тела в проксимальных отделах бронхов.

Заключение

Таким образом, ГП свойствен клинический полиморфизм пульмонологических проявлений дебюта болезни, где пароксизмальный респираторный симптомокомплекс способен дополнять известный инфильтративно-деструктивный тип поражения легочной ткани.

Авторы выражают искреннюю признательность за оказанную помощь заведующей пульмонологическим отделением ОГБУЗ «Городская больница № 2» г. Белгорода М.А.Бочаровой, врачу О.В.Ермилову, аспиранту ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Ю.Ю.Паламарчук, заведующему ревматологическим отделением Университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России к. м. н. П.И.Новикову.

Литература

1. Мухин Н.А., ред. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. М.: *Lummeppa*; 2007.
2. Falk R.J., Jennette J.Ch. ANCA Disease: where is this field heading? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 745–752.
3. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology.* 2012; 51: 926–931.
4. Watts R.A., Scott D.G.I., Jayne D.R.W. et al. Renal vasculitis in Japan and the UK – are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (12): 3928–3931.
5. de Campos F.P.F., Geller S.A. Churg-Strauss Syndrome: a syndrome described on clinical observation and autopsy findings. *Autopsy Case Rep.* 2013; 3 (2): 1–4.
6. Mercado U. Wegener's granulomatosis: the man behind the eponym. *Cleve. Clin. J. Med.* 1994; 61 (6): 428–430.
7. Woywodt A., Haubitz M., Haller H. et al. Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 2006; 367: 1362–1366.
8. Woywodt A., Matteson E.L. Wegener's granulomatosis – probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology.* 2006; 45 (10): 1303–1306.
9. Falk R.J., Cross W.L., Guilevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthrit. Rheum.* 2011; 63 (4): 863–864.
10. Gross W.L. Mueller A., Holle J. The Granulomatosis of Wegener's. Delving deeper into the nonvasculitis aspects of the disease. *The Rheumatologist.* May 2011; www.the-rheumatologist.org
11. Pagnoux C., Stubbe M., Lifermann F. et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *Rheumatology.* 2011; 38 (3): 475–478.
12. Holle J.U., Voigt C., Both M. et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology.* 2013; 52 (1): 262–269.

13. Кривошеев О.Г. Гранулематоз Вегенера и климат. *www.vasculitis.ru*
14. Baggiolini M., Bretz U., Dewald B. et al. The polymorphonuclear leukocyte. *Agents Actions*. 1978; 8 (1–2): 3–10.
15. Daum T.E., Specks U., Colby T.V. et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (2, Pt 1): 522–526.
16. Langford C.A., Sneller M.C., Hallahan C.W. et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthrit. Rheum*. 1996; 39: 1754–1760.
17. Gluth M.B., Shinnors P.A., Kasperbauer J.L. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2003; 113 (8): 1304–1307.
10. Gross W.L. Mueller A., Holle J. The Granulomatosis of Wegener's. Delving deeper into the nonvasculitis aspects of the disease. *The Rheumatologist*. May 2011; *www.the-rheumatologist.org*
11. Pagnoux C., Stubbe M., Lifermann F. et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *Rheumatology*. 2011; 38 (3): 475–478.
12. Holle J.U., Voigt C., Both M. et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology*. 2013; 52 (1): 262–269.
13. Krivosheev O.G. Wegener's granulomatosis and climate. *www.vasculitis.ru*

Поступила 20.11.14
УДК 616-006.443-036.1

References

1. Mukhin N.A., ed. Interstitial Lung Diseases: Practical Handbook. Moscow: *Litterra*; 2007 (in Russian).
2. Falk R.J., Jennette J.Ch. ANCA Disease: where is this field heading? *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 21: 745–752.
3. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology*. 2012; 51: 926–931.
4. Watts R.A., Scott D.G.I., Jayne D.R.W. et al. Renal vasculitis in Japan and the UK – are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; 23 (12): 3928–3931.
5. de Campos F.P.F., Geller S.A. Churg-Strauss Syndrome: a syndrome described on clinical observation and autopsy findings. *Autopsy Case Rep*. 2013; 3 (2): 1–4.
6. Mercado U. Wegener's granulomatosis: the man behind the eponym. *Cleve. Clin. J. Med*. 1994; 61 (6): 428–430.
7. Woywodt A., Haubitz M., Haller H. et al. Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 2006; 367: 1362–1366.
8. Woywodt A., Matteson E.L. Wegener's granulomatosis – probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology*. 2006; 45 (10): 1303–1306.
9. Falk R.J., Cross W.L., Guilevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthrit. Rheum*. 2011; 63 (4): 863–864.
17. Gluth M.B., Shinnors P.A., Kasperbauer J.L. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2003; 113 (8): 1304–1307.

Received Nov 20, 2014
UDC 616-006.443-036.1

Информация об авторах

Третьяков Андрей Юрьевич – д. м. н., профессор ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; тел.: (4722) 30-13-79; e-mail: opensource2007@yandex.ru
Захарченко Светлана Петровна – к. м. н., старший научный сотрудник ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; тел.: (4722) 30-13-79, e-mail: openbox2013@yandex.ru
Шиленок Валерий Николаевич – к. м. н., зам. главврача по медицинской части Центр медицинской диагностики «Томограф»; тел.: (4712) 73-20-00; e-mail: chck@yandex.ru

Authors information

Tret'yakov Andrey Yur'evich, MD, Professor, Federal Belgorod National Research University, Belgorod, Russia; tel.: (4722) 30-13-79; e-mail: opensource2007@yandex.ru
Zakharchenko Svetlana Petrovna, PhD, Senior Researcher at Federal Belgorod National Research University; tel.: (4722) 30-13-79, e-mail: openbox2013@yandex.ru
Shilenok Valeriy Nikolaevich, PhD, Deputy Chief Medical Officer at Medical Diagnostic Center "Tomograph"; tel.: (4712) 73-20-00; e-mail: chck@yandex.ru