

Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера)

Т.В. Бекетова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова
tvbek@rambler.ru

Contact:
Tat'yana Beketova
tvbek@rambler.ru

Поступила 22.10.13

Поражение легких наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек составляет классическую триаду гранулематоза с полиангиитом Вегенера (ГПА). К особенностям легочной патологии при этом заболевании можно отнести возможность асимптомного течения. Представлен случай асимптомного поражения легких у пациентки с ГПА: несмотря на убедительные признаки медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии, при плановой компьютерной томографии (КТ) были выявлены прогрессирующие изменения в паренхиме легких в виде множественных очагов с деструкцией, которые после лечения циклофосфаном подверглись обратному развитию. Подчеркивается важность инструментального обследования, включающего КТ органов грудной клетки, в дебюте ГПА и в ходе последующего динамического наблюдения.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит; системный васкулит; гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); поражение легких.

Для ссылки: Бекетова Т.В. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):102–104.

ASYMPTOMATIC COURSE OF LUNG DAMAGE IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S)

T.V. Beketova

Lung damage, along with the pathology of the upper respiratory tract and kidneys, constitute the classic triad of Wegener's granulomatosis with polyangiitis (GPA). The special features of pulmonary pathology in this disease include the possibility of asymptomatic course. A case of asymptomatic lung damage in a patient with GPA has been reported. Despite clear signs of drug-induced clinical and laboratory remission, routine computed tomography (CT) revealed progressive changes in lung parenchyma as multiple foci with destruction, which regressed after treatment with cyclophosphamide. The importance of instrumental examination, including CT of the chest at the onset of GPA and during the subsequent follow-up, was emphasized.

Keywords: ANCA-associated vasculitis; systemic vasculitis; granulomatosis with polyangiitis (Wegener's); lung damage.

For references: Beketova TV. Asymptomatic course of lung damage in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):102–104.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-102-104>

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА) относится к системным васкулитам (СВ), ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), – тяжелым полиорганным заболеванием, при которых прогноз во многом определяет скорость диагностики и правильное назначение 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 [1]. Поражение легких – одна из характерных черт ГПА, наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек составляющих классическую триаду заболевания [2]. К клиническим особенностям поражения легких при ГПА можно отнести, как правило, скудную аускультативную симптоматику и нередкое отсутствие кашля, одышки, даже при наличии выраженных рентгенологических изменений. Представляем случай ГПА с асимптомным поражением легких.

У пациентки 45 лет, с длительным анамнезом хронического пиелонефрита, вазомоторным ринитом в течение четырех предшествующих лет и рецидивирующим отитом в течение 2 лет, в сентябре 2009 г. возникают лихорадка до 39 °С с ознобом, носовые кровотечения, образование кровянистых корок в носовых ходах, снижение слуха на правое ухо, общая слабость. При обследовании выявлен изолированный мочевого синдром (протеинурия 0,2 г/л, гематурия 100 в поле зрения), в анализе крови гемоглобин (Hb) 103 г/л, лейкоциты (л.) $12,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты (т.) $259 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 64 мм/ч. При рентгенографии легких обнаружены двусторонние инфильтраты с распадом, рентгенологические изменения в придаточных пазухах носа отсутствовали. Проводилась дифференциальная диагностика между двусторонней пневмонией, туберкулезом, инфекционным эндокардитом, злокачественным образованием. Лечение антибиотиками без эффекта. Сохранились лихорадка, снижение массы тела, позже присоединились кашель с кровохарканьем, артралгии. В анализе крови Hb 94 г/л, л. $9,9 \cdot 10^9$ /л, т. $459 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 72 мм/ч. Выполнена диагностическая бронхоскопия с биопсией, при

морфологическом исследовании слизистой оболочки бронхов обнаружена некротическая ткань, содержащая лейкоциты, лимфоциты, многоядерные гигантские клетки.

В октябре 2009 г. при иммуноферментном анализе (ИФА) обнаружена гиперпродукция АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, которая вдвое превышала верхнюю границу нормы. Диагностирован ГПА, назначены повторные внутривенные введения циклофосфана (ЦФ) 800 мг, преднизолон (ПЗ) внутрь 60 мг/сут с положительным эффектом (исчезновение мочевого синдрома, обратное развитие очагов с полостями распада в легких, исчезновение АНЦА).

С июня 2010 г. наблюдается в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН: сочетание язвенно-некротического ринита, очаговых изменений в легких с деструкцией, мочевого синдрома, гиперпродукции АНЦА позволило установить диагноз ГПА с поражением верхних дыхательных путей, органа слуха, легких, почек, суставов. Поскольку лечение ЦФ сопровождалось тромбоцитопенией, он был отменен, назначен микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 2 г/сут. На протяжении последующего года при повторном динамическом обследовании, включая компьютерную томографию (КТ), сохранялись клинико-лабораторные признаки ремиссии.

В течение 2011 г. продолжено постепенное снижение дозы ПЗ, лечение ММФ 1 г/сут проводилось нерегулярно в связи с тромбоцитопенией (до $80 \cdot 10^9/\text{л}$), рецидивирующими респираторными инфекциями, а также осложненным вывихом локтевого сустава.

В августе 2011 г. на фоне общего хорошего самочувствия при плановой КТ органов грудной клетки выявлены единичные мелкие очаги диаметром до 5 мм в верхней доле правого легкого (см. рисунок, а). При обследовании: изменения в анализе мочи отсутствовали, СОЭ 3 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 1,2 мг/л, АНЦА не обнаружены. Внутривенная туберкулиновая проба отрицательная. Продолжено лечение ММФ 1,5 г/сут, ПЗ 10 мг/сут.

С сентября 2011 г. отмечены эпизоды носового кровотечения. В декабре 2011 г. присоединились заложенность носа, незначительное скуровичное отделяемое из носа, однако сохранялись хорошее общее самочувствие, нормальная температура тела, при объективном обследовании патологические изменения в органах не определялись. Отсутствовали измене-

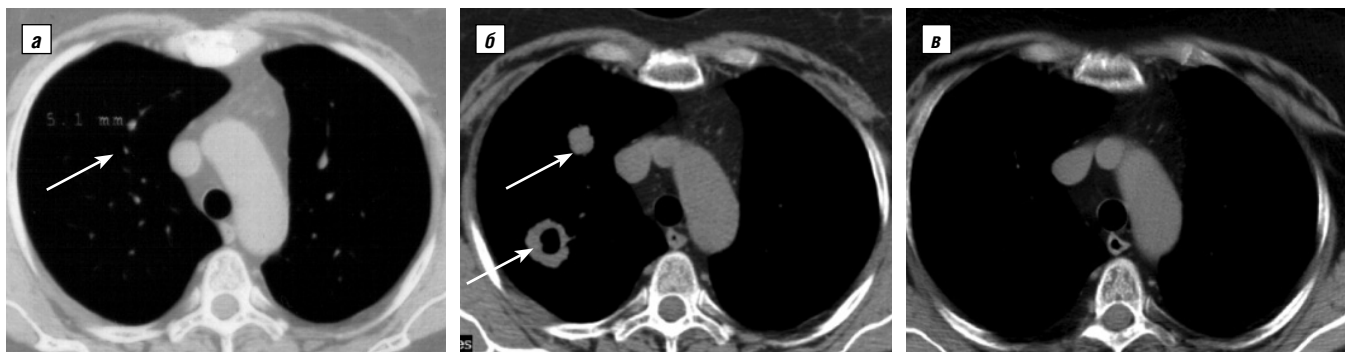
ния в анализах мочи, в анализе крови $\text{Hb } 145 \text{ г/л}$, $\text{л. } 12,5 \cdot 10^9/\text{л}$, $\text{т. } 145 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 5 мм/ч, СРБ 1,8 мг/л, АНЦА отрицательные. В то же время при КТ легких выявлена отрицательная динамика с появлением множественных очагов с деструкцией и формированием полостей (см. рисунок, б). Результаты внутрикожной туберкулиновой пробы, диаскинтеста, квантиферонового теста, ИФА на галактоманнан отрицательные.

Наличие типичных для ГПА изменений в легких в сочетании с явлениями некротического ринита свидетельствовали в пользу рецидива ГПА. Эскалационная терапия (внутривенное пульсовое введение ЦФ суммарно 1,6 г, ПЗ внутрь 40 мг/сут) способствовала исчезновению через 1 мес симптомов ринита и положительной рентгенологической динамике в легких с уменьшением количества и размеров очагов и исчезновением полостей распада (см. рисунок, в). Последующее лечение в условиях тщательного мониторинга позволило поддерживать ремиссию заболевания по настоящее время.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении в дебюте ГПА, несмотря на выявление при рентгенологическом исследовании двусторонних инфильтратов в легких с распадом, полностью отсутствовала клиническая симптоматика легочной патологии, присоединение кашля и кровохарканья отмечено через месяц. Рецидив поражения легких также характеризовался асимптомным течением с отсутствием лабораторных признаков активности ГПА. Подробный анализ всей совокупности клинической картины, включая признаки рецидива некротического ринита, позволил выбрать верную лечебную тактику.

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. При КТ легких определяют двусторонние, нередко субплевральные расплавленные узлы (диаметром 2–10 см) или инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей, которые образуются более чем у половины больных с легочной патологией [2]. Рентгенография грудной клетки при ГПА обладает меньшей информативностью, чем КТ [3].

Даже при значительном поражении легких могут отсутствовать одышка и кашель. Аускультативные феномены, как правило, представлены скудно. Так, мы наблюдали



КТ органов грудной клетки у пациентки с эпизодом асимптомного поражения легких при ГПА: а – очаговое образование в правом легком диаметром 5 мм, выявленное при динамическом обследовании пациентки в период медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии ГПА; б – прогрессирование изменений в легких, несмотря на отсутствие клинических симптомов легочной патологии, через 4 мес: множественные очаги в паренхиме легких с деструкцией; в – исчезновение очаговых изменений и полостей распада через 1 мес в результате лечения ЦФ

асимптомное течение в 10 (18,9%) из 53 случаев ГПА с поражением легких [4]. Согласно данным К. Zycinska и соавт. [5], среди 60 пациентов с АНЦА-ассоциированным СВ и развившимся легочным кровотечением у 44% отсутствовал кашель, асимптомное течение отмечено в 34% случаев с выявленными при КТ инфильтратами или очагами в легких.

Дифференциальная диагностика деструктивных изменений в легких при ГПА всегда не проста и требует исключения таких состояний, как септическая эмболия, абсцесс, пневмоцистная инфекция, туберкулез, микозы [6]. В свою очередь формирование полостей распада в легких значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений. Дополнительные затруднения может вносить то обстоятельство, что гиперпродук-

ция АНЦА в отдельных случаях не определяется на ранних стадиях заболевания, иногда может быстро снижаться после назначения ПЗ и цитостатиков и не сопровождать развитие рецидива ГПА [7], как в представленном наблюдении.

Таким образом, первоочередное значение в диагностике ГПА и мониторинге пациентов приобретает подробный анализ всех клинических данных, опирающийся на последовательное инструментальное обследование: бронхоскопию, ларингоскопию, КТ легких, придаточных пазух носа, сосцевидного отростка, орбит. Представленное клиническое наблюдение подчеркивает важность обязательного включения в план обследования КТ органов респираторного тракта в дебюте заболевания и в ходе последующего динамического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
2. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488>.
3. Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, et al. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2005;53(3):471–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.04.016>.
4. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология.* 2012;(6):19–28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;(6):19–28]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1288>.
5. Zycinska K, Wardyn K, Zycinski Z, Zielinka TM. Association between clinical activity and high-resolution tomography findings in pulmonary. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:833–8.
6. Jose R, Dilworth J, Cleverley J, et al. Wegener's granulomatosis with multiple pulmonary nodules- diagnostic difficulties. *JRSM Short Rep.* 2010;1(4):34. DOI: 10.1258/shorts.2010.010043.
7. Wiik A. Clinical and pathophysiological significance of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis syndromes. *Mod Rheumatol.* 2009;19(6):590–9. DOI: 10.1007/s10165-009-0219-4.