

В. М. Гриб¹, Т. В. Кузьмич¹, А. М. Крючкова², В. Н. Семак²

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
10-я клиническая больница г. Минска²

Гранулематоз Вегенера – некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра с вовлечением респираторного тракта и почек. Причем повреждения легких и почек могут быть фатальными. Гранулематоз с полиангиитом является частью большой группы системных васкулитов, относящихся к АНЦА-ассоциированным (антинейтрофильные антиплазматические антитела) некротизирующим васкулитам. Он может протекать под различными масками не только в дебюте, но и в период развернутой клинической картины, что затрудняет диагностику. Среди висцеральных поражений чаще всего встречается поражение легких.

В статье широко обсуждаются самые различные варианты поражения легких. Приводится случай из практики, вызвавший определенные трудности в диагностике.

Ключевые слова: системные васкулиты, гранулематоз Вегенера, поражение легких.

V. M. Hryb, T. V. Kuzmich, A. M. Kruchcova, V. N. Semak

THE DIFFICULTIES OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS DIAGNOSTICS IN PULMONOLOGY PRACTICE

Wegener's granulomatosis known to be necrotizing vasculitis of small and medium-sized vessels with the involvement of the respiratory tract and kidneys. Damage to the lungs and kidneys can be fatal. Granulematosis with polyangiitis is part of a larger group of vasculitic syndromes, all of which feature an autoimmune attack by an abnormal type of circulating antibody termed ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) against small and medium-size blood vessels. Due to different symptoms of its manifesting and intensive clinical picture period the diagnostic of this pathology is difficult. Pulmonary lesions are the most common visceral pathology in Wegener's granulomatosis. Clinical and rentgenological detectable lesions of lungs associated with this systems vasculitis are discussed in this article.

Key words: systemic vasculitis, Wegener's granulomatosis, pulmonary lesions.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) – гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, вены, артериолы, артерии), обычно сочетающийся с некротизирующим гломерулонефритом (2).

Заболевание было описано в 1939 г. Ф. Вегенером как триада, включающая гранулематозный васкулит верхних и нижних дыхательных путей, системный васкулит и некротизирующий гломерулонефрит (8). В 1990 году. Американской коллегией ревматологов разработаны следующие диагностические критерии гранулематоза:

1. Воспаление носа и полости рта, язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа.
2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты или полости).
3. Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи.
4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие двух критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92% (7).

В патогенезе ГВ важную роль играют аутоиммунные реакции, в частности, образование антинейтро-

фильных цитоплазматических антител (АНЦА), которые связываются с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов, в первую очередь протеиназой-3 и миелопероксидазой (6). Использование АНЦА как серологического маркера заболевания позволило выделить группу АНЦА-ассоциированных васкулитов, к которой и относится ГВ. В последние годы Американская коллегия ревматологов, Европейская антиревматическая лига, а также Американское общество нефрологов рекомендуют изменение названия заболевания в соответствии с его этиопатогенезом – гранулематоз с полиангиитом (ГПА).

Заболевание имеет подострое либо хроническое течение. Клиническая картина характеризуется значительным полиморфизмом с вовлечением всех органов и систем. Как правило, начинается ГВ с поражения верхних дыхательных путей и проявляется упорным насморком с гнойно-геморрагическим отделяемым, изъязвлением слизистой оболочки носа. Иногда развиваются перфорация носовой перегородки и седловидная деформация носа. Далее развиваются патологические изменения в придаточных пазухах носа – деструктивный синусит или пансинусит с полиповидным утолщением слизистой оболочки придаточных пазух носа. Подскладочная гранулема гортани и трахеи приводит к развитию субглоточного стеноза гортани

□ В помощь практикующему врачу

в 23% случаев. У пациентов отмечается огрубение голоса, инспираторная одышка, стридор. Вовлечение в процесс бронхов проявляется развитием язвенного или стенозирующего эндобронхита – появляются жалобы на упорный мучительный кашель, одышку, боли в грудной клетке и кровохарканье (3). В развернутой стадии заболевания наблюдают и общие симптомы воспаления: лихорадку, слабость, похудание, миалгии и артралгии. Также на этой стадии у 77–85% пациентов в патологический процесс вовлекаются почки с развитием диффузного гломерулонефрита и быстрым прогрессированием почечной недостаточности. Даже на фоне адекватной терапии более чем у 40% больных с гранулематозом Вегенера развивается хроническая почечная недостаточность, требующая гемодиализа или пересадки почки (2).

Более пристальное внимание авторов статьи привлекло поражение легких, как одного из основных проявлений данного заболевания. Патология легких является наиболее частым и ранним симптомом болезни – у 85% больных, причем у 45% – в дебюте заболевания (1). Гранулематозные поражения легких представляют собой стойкие инфильтраты и узлы в легких с участками деструкции и образованием полостей и сочетаются с признаками некротизирующего васкулита сосудов среднего и мелкого калибра (пневмониты, капилляриты). Часто наблюдается малосимптомное течение даже при наличии обширных инфильтративных поражений с очагами распада ткани легких, но возможен и дебют болезни с массивного альвеолярного кровотечения. Реже наблюдаются экссудативный плеврит – до 15% случаев (4), увеличение лимфоузлов средостения, ателектазы, инфаркт легкого, пневмоторакс.

У некоторых больных заболевание протекает бессимптомно и выявляется лишь при рентгенографии органов грудной клетки.

Основными методами диагностики поражения легких являются рентгенологическое исследование и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. В легких определяются инфильтраты – участки затемнения легочной ткани, не имеющие четких границ (в том числе и синдром «матового стекла»), которые способны подвергаться деструкции с образованием полостей, что приводит к кровохарканью и легочному кровотечению. Причем инфильтраты могут увеличиваться и уменьшаться, различаться по размеру, плотности, форме и т. д. Можно различить 3 варианта инфильтратов:

- Двусторонние, распространенные, низкой плотности (наиболее характерны для альвеолярного кровотечения).
- Ограниченные, низкой плотности. При исследованиях в динамике могут разрешаться, уплотняться или прогрессировать, приобретать сливной характер.
- Ограниченные, высокой плотности.

Наряду с инфильтратами определяются тени мелких узелков – мягкотканые образования округлой

формы с четкими контурами, часто с наличием полости, размерами от 0,3 до 10 см (картина легочной диссеминации). Как правило, они расположены билатерально, однако верхушки вовлекаются реже. Более достоверно определяются размеры узелков, их количество, а также наличие полости при КТ. Подобные образования встречаются у 69–90% пациентов, при этом полости – у 43–48% (5), однако, зачастую трактуются как туберкулез либо метастатическое поражение легких. При КТ высокого разрешения можно обнаружить более характерные изменения – стенозы трахеи и бронхов, а также утолщение стенки сегментарных, субсегментарных бронхов, межальвеолярных перегородок, ателектазы и признаки поражения периферических ветвей легочных артерий.

В диагностике заболевания большое значение имеют результаты биопсии, но следует помнить, что ценность биопсии неповрежденных участков невелика, а использование открытой биопсии легкого пока не имеет широкого распространения.

Приводим случай из практики, закончившийся летальным исходом.

Больной К., 72 лет, Был доставлен в клинику скорой помощью с диагнозом внебольничная пневмония справа средней степени тяжести. При поступлении предъявлял жалобы на кашель со слизистой мокротой, заложенность носа, боль в горле при глотании. Из анамнеза – заболел остро, неделю назад, когда повысилась температура до 38 °С, принимал жаропонижающие. Через 3 дня температура стала нарастать до 39–40 °С, появился кашель с мокротой и после вызова скорой был госпитализирован в пульмонологическое отделение. Анамнез жизни: хронический бронхит более 10 лет, туберкулез отрицает. При осмотре состояние оценено как среднетяжелое, температура тела 36,6 °С, пульс 78/минуту, ритмичный, АД 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Число дыханий 18 в минуту. При аускультации в легких с обеих сторон в подлопаточной области сухие хрипы. Живот мягкий, б/болезненный при пальпации. Отеков нет. По данным рентгенографии ОГК, выполненной при обследовании в клинике: эмфизема, диффузный пневмосклероз, очаговоподобные тени субплеврально справа в верхнем отделе. В общем анализе крови – легкая анемия (Hb 117 г/л) и выраженное ускорение СОЭ (60 мм/ч). С учетом имеющихся данных симптоматика была расценена как внебольничная пневмония на фоне хронического бронхита. В то же время наличие рентгенологических изменений дало основание для проведения дифференциального диагноза между туберкулезом и злокачественным новообразованием. В связи с этим была выполнена КТ органов грудной клетки. Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии на фоне хронического бронхита в ст. обострения (цилиндрические бронхоэктазы в нижних долях обоих легких), выраженной эмфиземы смешанного характера (в том числе буллезной), диффузного пневмосклероза. Вы-

полненное дообследование (бронхоскопия, УЗИ ОБП, ФГДС) не выявило каких либо серьезных изменений. Многократное исследование мокроты на КУБ дало отрицательный результат. Заключение фтизиатра: рентгенологически поствоспалительные изменения в легких, буллезная болезнь слева. При этом фтизиатр сослался на архивные данные противотуберкулезного диспансера двухгодичной давности, где имелись такие же изменения. Между тем с 4-го дня лечения у пациента вновь повышается и держится температура тела до 38 °С. В связи с этим пересматриваются схемы антибактериальной терапии и проводятся меры по исключению септического процесса: многократный посев крови, эхокардиография. В то же время на фоне проводимых лечебных и диагностических мероприятий появилась еще одна проблема: увеличались и стали нарастать показатели мочевины и креатинина (при поступлении креатинин в норме, мочевины – верхняя граница нормы, анализ мочи в норме). Что касается клиники, то длительное время сохранялась достаточно однотипная картина: слабость, лихорадка, кашель без какой-либо заметной реакции на проводимое лечение. Отдельно можно отметить наличие у больного стойких проявлений патологии верхних дыхательных путей: боль в горле при глотании, боль в жевательных мышцах. В связи с чем больной был проконсультирован (трижды) ЛОР-врачом (патологии не выявлено) и стоматологом (кандидоз полости рта). На рентгенограмме придаточных пазух носа – пристеночные наложения в правой верхнечелюстной пазухе. Не добавило ясности в понимании больного и появление болевых ощущений в животе, что заставило привлечь хирургов для исключения острой хирургической патологии. Между тем состояние больного медленно, но стабильно ухудшалось и на первый план стали выходить нарушение работы почек. При достижении мочевины 50 ммоль/л и креатинина 614 мкмоль/л пациент был переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации, где был проконсультирован нефрологом, который выставил следующий диагноз: ОПН неясного генеза, неолигурическая форма. В дальнейшем состояние больного продолжало ухудшаться и при явлениях почечной и сердечной недостаточности больной умирает.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: гранулематоз с полиангиитом (Wegener`s), хроническое рецидивирующее течение: системный (легкие, почки, селезенка) некротический васкулит с поражением сосудов малого и среднего калибра, хроническое активное гранулематозное воспаление легких, некротический экстракапиллярный гломерулонефрит.

Осложнение основного заболевания: интерстициальный пневмофиброз с преимущественным поражением верхних долей, буллезная эмфизема легких. Легочная гипертензия, застойная сердечная недостаточность: «мускатная» печень, цианотическая индукция селезенки. Быстро прогрессирующая почечная

недостаточность. Диффузный альвеолярный геморраж. Эрозивный энтероколит. Вторичная анемия.

Смерть больного К., 72 лет, страдавшего системным васкулитом (гранулематоз Вегенера) с хроническим рецидивирующим течением наступила от почечной и легочно-сердечной недостаточности.

Обсуждение случая и заключение. Таким образом, представленный случай демонстрирует реальную трудность диагностики системных васкулитов и в частности гранулематоза Вегенера в пульмонологической практике. С чем это связано? Диагностика системных васкулитов в любом случае непростая. Болезни проявляются множеством симптомов, имитируют разные заболевания. Однако в определенном смысле это может быть и ключом к разгадке: чем больше непонятных симптомов, тем больше оснований думать о системном заболевании. Надо сказать, что для пульмонологов случаи с системными васкулитами не являются большой редкостью. Однако в большей степени это касается синдрома Гудпасчера. В данном случае также имелся повод думать об этом васкулите, хотя чаще клиника Гудпасчера ассоциируется с кровохарканьем. Конечно системность поражения (особенно легких и почек) здесь просматривалась явно, хотя смущало появление поражения почек лишь после 3-х недельного пребывания в клинике и мысли были больше о каком-то остром поражении почек. Можно было зацепиться за определенную особенность Вегенера – поражение верхних дыхательных путей. В данном случае действительно имелись некоторые симптомы. Однако они не были столь выражены (на фоне других проявлений) и не имели объективных подтверждений. Надо также учесть, что никто из курировавших пациента врачей не встречался раньше с этим заболеванием, хотя имели многолетний опыт работы в клинике.

Таким образом, гранулематоз Вегенера редкая, но реальная причина изменений в органах дыхательной системы и врачи разных специальностей должны быть к этому готовы. Конечно, в диагностике учитываются вышеприведенные критерии, хотя они достаточно неспецифичны (за исключением биопсии). С практической точки зрения важно обратить особое внимание на системность поражения (особенно почек), неэффективность проводимого антибактериального лечения. Безусловно, существуют современные методы лабораторного и инструментального исследования, но не надо все же умалять значение клиники, в том числе и тщательно собранного анамнеза.

Литература

1. Насонов, Е. Л. Васкулиты и васкулопатии / Е. Л. Насонов. – М., 1999. – С. 326–327.
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова и соавт. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 528–538.
3. Семенкова, Е. Н. Системные некротизирующие васкулиты / Е. Н. Семенкова. – М.: Русский врач, 2001.

□ В помощь практикующему врачу

4. *Bouros, D.*, Pleural involvement in systemic autoimmune disorders / D. Bouros, I. Pneumatikos, A. Tzouveleki // *Respiration*. – 2008. 75:361–371.

5. *Cordier, J. F.* Pulmonary Wegener's granulomatosis: A clinical and imaging study of 77 cases / J. F. Cordier, D. Valeyre., L. Guillevin et al. // *Chest* 1990; 97: 906–912.

6. *Finkelstein, J. D.* ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis/ J. D. Finkelstein, A. S. Lee, A. M. Hummel et al. // *Am. J. Med.* – July 2007; 120: 643. e9–14.

7. *Laevitt, R. Y., Fauci A. S., Bloch D. A.* et al. The American College of Rheumatology 1990; criteria for the classification of Wegener's granulomatosis / R. Y. Laevitt, A. S. Fauci., D. A. Bloch et al. // *Arthr. Rheum.* – 1990; 33: 1101–1107.

7. *Wegener, F.* Über eine eigenartige rhinogene granulomatose mit besonderer beteiligung des arteriensystems und der nieren. *Beitr. Pathol.* 1939; 102; 36–68.

Поступила 3.03.2014 г.