

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-09>

Сложный случай дифференциальной диагностики гранулематозного полиангиита (гранулематоза Вегенера) у пациента с длительной медикаментозной иммуносупрессией

Н. Макарьянц, доктор медицинских наук,
Е. Шмелев, доктор медицинских наук, профессор,
Г. Куклина, кандидат медицинских наук,
Л. Лепеха, доктор биологических наук, профессор,
Ю. Березовский,
В. Романов, доктор медицинских наук, профессор,
М. Багиров, доктор медицинских наук, профессор
Центральный НИИ туберкулеза, Москва
E-mail: Kgm74@mail.ru

Приводится клинический случай дифференциальной диагностики локальной формы гранулематоза Вегенера у пациента с длительной медикаментозной иммуносупрессией.

Ключевые слова: пульмонология, гранулематозный полиангиит (гранулематоз Вегенера), иммуносупрессия, клинический случай, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Макарьянц Н., Шмелев Е., Куклина Г. и др. Сложный случай дифференциальной диагностики гранулематозного полиангиита (гранулематоза Вегенера) у пациента с длительной медикаментозной иммуносупрессией // Врач. – 2018; 29 (7): 43–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-09>

Гранулематозный полиангиит, или гранулематоз Вегенера (ГВ) – системный гранулематозный некротизирующий васкулит с поражением артерий среднего и мелкого калибра с преимущественным вовлечением в патологический процесс верхних дыхательных путей, почек, легких [1, 2]. Типичная клиническая картина ГВ включает в себя поражение дыхательных путей и гломерулонефрит. Однако последний наблюдается, по данным разных авторов, у 75–85% пациентов [3] и считается критерием генерализованного течения болезни. При отсутствии нефропатии говорят о локальной форме ГВ [4].

Как и при других васкулитах, при ГВ многие исследователи [5, 6], предполагают значение инфекции, в частности золотистого стафилококка, в роли триггерного фактора. С другой стороны, иммуносупрессия, наблюдаемая при этом заболевании, сама по себе может стать причиной присоединения вторичной инфекции,

что существенно затрудняет диагностику ГВ, заставляя клинициста думать об инфекционной природе процесса. Морфологическим субстратом для ГВ являются васкулит, гранулематозное воспаление и паренхиматозный некроз. В органах, контактирующих с внешней средой, таких как легкие и желудочно-кишечный тракт, гранулемы часто некротизируются, располагаясь экстравазкулярно в интерстиции, а иногда и в стенке бронха [7]. Это также может служить причиной неправильной интерпретации полученных гистологических данных в пользу другого гранулематозного процесса, такого как туберкулез. Несмотря на то, что рентгенологическая картина поражения легких при ГВ достаточно демонстративна, клинические проявления заболевания неспецифичны и имеют большое сходство с симптомами общего воспаления. Все это делает дифференциальную диагностику ГВ сложной, требующей согласованности действий и коллегиальности мнений многих специалистов, участвующих в диагностическом поиске.

Приводим клинический случай дифференциальной диагностики локальной формы ГВ у пациента с длительной медикаментозной иммуносупрессией.

Пациент А., 32 лет, не работает, без вредных привычек, поступил в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (ЦНИИТ) в ноябре 2014 г. Из анамнеза известно, что в возрасте 2,5 года ему был поставлен диагноз болезни Альпорта (генетически детерминированное воспалительное заболевание почек), вследствие которой с 12 лет у пациента развилась хроническая почечная недостаточность. В возрасте 15 лет произведена трансплантация донорской почки, при этом свои почки сохранены. Постоянно получает иммуносупрессивную терапию (селсепт – 2500 мг/сут).

Настоящее заболевание началось остро в конце октября 2014 г. с повышения температуры тела до 38°C, сильного кашля. На рентгенограмме органов грудной клетки – двусторонние инфильтраты с полостями деструкции, расцененные как пневмония, в связи с чем пациент госпитализирован в одну из клиник Москвы, где получал антибактериальную терапию ципрофлоксацином и цефалексином с положительным клиническим эффектом: нормализовалась температура тела, уменьшился кашель, но изменения на рентгенограмме сохранялись. Обследован в противотуберкулезном диспансере по месту жительства – проведены диаскинтест и проба Манту; реакция на обе пробы отрицательная.

Пациент самостоятельно обратился в ЦНИИТ, где ему в амбула-

торных условиях выполнено бронхологическое исследование; обнаружено, что сегментарные бронхи справа покрыты гнойным налетом. В верхнедолевой бронхе справа визуализировался свищевой ход в полостное образование, который выполнен гнойными массами, что позволило предположить наличие туберкулезного поражения бронхов. Однако кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и ДНК микобактерии туберкулеза (МБТ) методом полимеразной цепной реакции в материале биопсии не найдены.

Учитывая анамнестические данные, рентгенологические изменения в легких, результаты обследования, в дифференциально-диагностический ряд, кроме туберкулеза, включили системный васкулит и инвазивный легочный микоз. Для этого у пациента исследовали кровь на антитела к цитоплазме нейтрофилов – ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) – результат отрицательный; проба на IgG к плесневым грибам (IgG *Aspergillus fumigatus*) – результат отрицательный (3,44 мг/мл).

Поскольку диагноз оставался неясным, пациент в ноябре 2014 г. был госпитализирован во 2-е терапевтическое отделение ЦНИИТ для верификации диагноза с помощью видеоассистированной торакоскопии (ВАТС) с биопсией легкого. При госпитализации пациент предъявлял жалобы на кашель и субфебрильную температуру тела. Состояние его при этом было удовлетворительным, при аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. В правой паховой области пальпировалось образование плотнoэластичной консистенции, размером 10 см (донорская почка). В гемограмме регистрировалась лимфопения 16% (абсолютное число лимфоцитов – $1,49 \cdot 10^9$ при общем количестве лейкоцитов $9,3 \cdot 10^9/л$) и повышение СОЭ до 139 мм/ч. При исследовании функции внешнего дыхания отмечалось незначительное

снижение жизненной емкости легких до 70% от должной, а также уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду до 72% от должного. На рентгенограмме органов грудной клетки – ОГК (рис. 1) и компьютерной томограмме (КТ) ОГК (рис. 2) виден гигантский фокус в III сегменте правого легкого с распадом и секвестрами. Другие фокусные образования в обоих легких располагались субплеврально и имели уже сформированные или формирующиеся полости распада. УЗИ органов брюшной полости и почек показало увеличение селезенки (13,8×6,9 см). Собственные почки достоверно не визуализировались.



Рис. 1. Рентгенограмма; ноябрь 2014 г.

Над мочевым пузырем определялась трансплантированная почка размером 12,6×7,0 см, без патологических изменений.

Учитывая наличие гигантской полости в правом легком, а также высокий риск возникновения послеоперационных осложнений у пациента с длительной медикаментозной иммуносупрессией, 10.12.14 было принято решение выполнить VATS-резекцию IV и V сегментов и части III сегмента на левом легком. В операционном материале КУМ и ДНК МБТ не обнаружены, посев операционного материала на жидких и плотных питательных средах на МБТ отрицательный. При цитологическом исследовании биоптата легкого были обнаружены КУМ на фоне лимфоидно-нейтрофильной инфильтрации с примесью единичных макрофагов, а также фрагменты казеозного некроза с участками фиброза. При гистологическом исследовании в легочной ткани определялся участок организованного некроза с остаточными структурами бронхов и сосудов и большим количеством клеточного детрита. Зона некроза слабо отграничена фиброзной тканью, имелись фокусы лимфоплазмоцитарной и макрофагальной инфильтрации с тенденцией к развитию гранулематозной реакции. При окраске по Цилю–Нильсону в макрофагах определялись положительно окрашенные кокковидные структуры, что с учетом иммуносупрессии не позволяло исключить туберкулезное воспаление.

Учитывая эндоскопическую картину, наиболее характерную для туберкулеза бронха, данные цитоморфологического исследования операционного материала (обнаружение казеозного некроза и КУМ в материале легкого), был поставлен диагноз фиброзно-кавернозного туберкулеза; МБТ (-). Отрицательные иммунологические тесты (диаскин-тест и проба Манту) были расценены нами как следствие длительной иммуносупрессии. Назначена химиотерапия I категории: феназид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол. При этом наблюдалось улучшение состояния пациента: полное исчезновение кашля и нормализация температуры тела. Однако после приема 25 доз препаратов (т.е. через 1 мес лечения) вновь стали регистрироваться эпизодические подъемы температуры тела до 38°C. Выполнено контрольное рентгенологическое исследование ОГК — зарегистрирована отрицательная динамика (рис. 3): нарастание инфильтративно-гиповентиляционных

изменений в легочной ткани, значительное увеличение полости распада с появлением в ней горизонтального уровня в виде симптома «мениска»; увеличились другие фокусные образования.

Повторно выполнено бронхологическое исследование с бужированием верхнедолевого бронха справа; фибробронхоскоп введен в полостное образование, стенки которого были покрыты толстым слоем грануляций. Свищевой ход в полостное образование выполнен гноевидными массами, которые плотно удерживались на стенках. В целом полость изнутри выглядела как полость хронической эмпиемы. Цитологически отмечались участки некроза с наличием выраженной нейтрофильной инфильтрации и скопления кокковой микробной флоры; все поля зрения покрывали

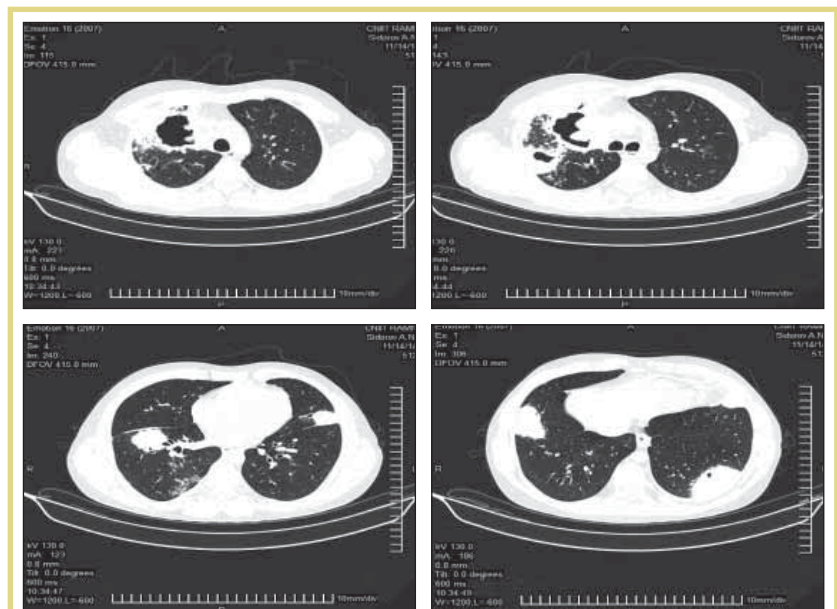


Рис. 2. КТ ОГК от 14.11.14

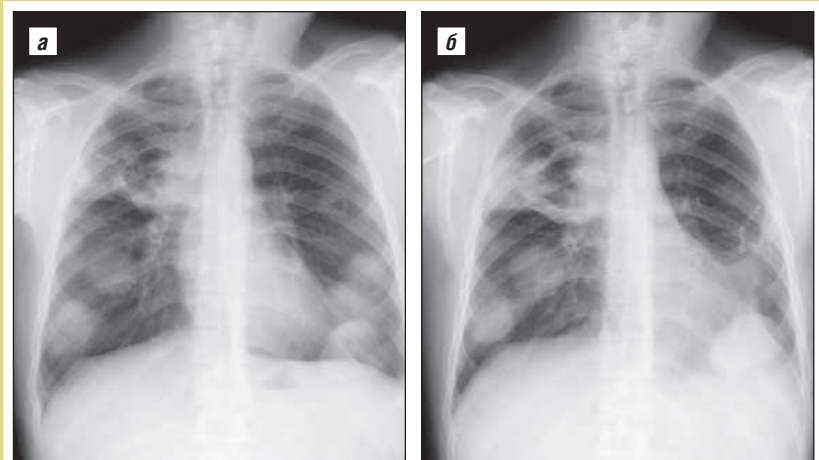


Рис. 3. Рентгенограммы; а – ноябрь 2014 г., б – 13.01.15

аморфные бесструктурные массы, напоминающие казеозный некроз. Гистологически определялась стенка бронха с участками массивного некроза, очаговыми отложениями фибрина, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией без формирования гранулем и наличия многоядерных клеток. КУМ и ДНК МБТ в исследуемом материале вновь не были обнаружены. Диагноз туберкулеза вызвал серьезные сомнения. Пациент был консультирован в нескольких лечебных учреждениях Москвы, вследствие чего были исключены гранулематозный артериит, системный васкулит, первичный пневмомикоз. Нами был заподозрен вторичный легочный васкулит, возникший в виде реакции «трансплантат против хозяина» и осложненный присоединением вторичной инфекции, что привело к развитию хронического абсцесса в верхней доле правого легкого.

Из-за наличия у пациента эмпиемы по жизненным показаниям в марте 2015 г. ему была проведена VATC с верхней лобэктомией справа. КУМ и ДНК МБТ не обнаружены в материале содержимого полости легкого, стенки полости и легочной ткани. Из содержимого полости определялся сливной рост *Alcaligeues faecalis*, посев на плесневые и дрожжеподобные грибы дал отрицательный результат. При морфологическом исследовании операционного материала макроскопически отмечалась полость диаметром 3 см, стенки которой были покрыты бурым налетом; в прилежащей легочной ткани визуализировались крупнобугристые массивные очаги бурых наложений. На разрезе легочная ткань — сероватого цвета с массивными очагами аморфного некроза, неправильной формы, серовато-белого цвета. Микроскопически легочная ткань — с множественными очагами некроза неправильной формы, расцененными как географические. Их окружали лимфолейкоцитарные инфильтраты с признаками пролиферации гистиоцитов и фибробластов, наличием эозинофилов и многоядерных макрофагов (рис. 4). По-

всеместно определялись очаговые микроабсцессы с некрозом стенок сосудов и ткани легкого, тромбоартериит с признаками организации и (или) реконвализации (рис. 5, 6). Отмеченные изменения сочетались с участками бронхопневмонии. При окраске по Цилю—Нильсону КУМ не выявлены, при окраске по Гроккоту мицелий грибов не найден. Гистологическое исследование не подтвердило туберкулез; верифицированы признаки, характерные для гранулематозного полиангиита (ГВ).

Таким образом, пациенту был поставлен клинический диагноз: ГВ с поражением легких, активная фаза; состояние после верхней лобэктомии методом VATC справа от 23.03.15 по поводу хронического абсцесса; состояние после VATC-резекции IV и V сегментов и части III сегмента левого легкого от 10.12.14; дыхательная недостаточность II степени. Назначено комплексное лечение: 4 курса пульс-терапии преднизолоном 800 мг/сут с интервалом в 3 сут; 4 курса плазмафереза с интервалом в 7 дней; моксифлоксацин — 400 мг внутривенно 7 дней, затем — внутрь 14 дней (с учетом микробиологических данных о лекарственной чувствительности *A. faecalis*); преднизолон внутрь — 40 мг/сут. Пациент продолжал также принимать селсепт в дозе 2500 мг/сут.

Через 2 мес лечения у пациента стойко нормализовалась температура тела, исчез кашель, уменьшились признаки дыхательной недостаточности. При КТ ОГК от 03.06.15 отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения инфильтративных и фокусных изменений в легочной ткани (рис. 7). Мы констатировали также нормализацию лабораторных показателей (СОЭ, количество лейкоцитов в клиническом анализе крови).

В течение последующих 2 лет наблюдения состояние пациента остается стабильным, удовлетворительным, в связи с чем нам удалось снизить дозу преднизолона до «поддерживающей» — 5 мг/сут — и добиться стойкой ремиссии. По

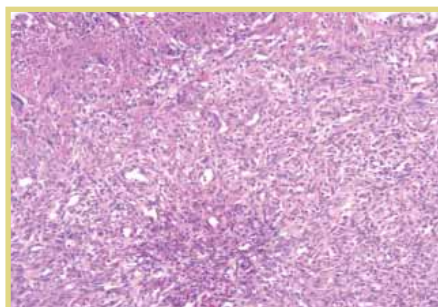


Рис. 4. Фрагмент участка легкого с «географическим» некрозом; микроабсцесс с некрозом стенки сосуда и инфильтрацией эозинофилами; окраска гематоксилином и эозином; $\times 240$

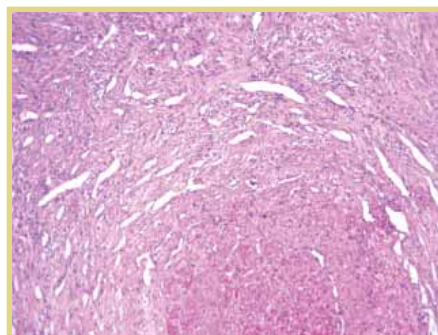


Рис. 5. Тромбоартериит с признаками организации; окраска гематоксилином и эозином; $\times 240$

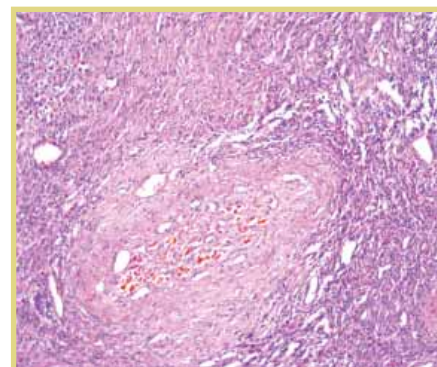


Рис. 6. Реконвализация кровеносного сосуда; окраска гематоксилином и эозином; $\times 240$

поводу трансплантационной почки пациент постоянно принимает селлсепт 2500 мг/сут.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики ГВ, несмотря на то, что заболевание проявлялось достаточно яркой рентгенологической картиной. Сложность заключалась, с одной стороны, в наличии локальной ANCA-отрицательной формы заболевания без поражения верхних дыхательных путей, с другой – в высоком риске присоединения вторичной инфекции, в том числе специфического характера, ввиду того, что пациент получал длительную иммуносупрессивную терапию в связи с трансплантацией почки. Эндоскопическая картина инфильтративного поражения бронха, наличие фибриноидного некроза в легочной паренхиме, который был расценен как казеоз, отсутствие признаков поражения легочных сосудов побудило изначально пойти по неверному диагностическому пути, предположив у данного пациента туберкулезную этиологию заболевания. Положительный клинический ответ на противотуберкулезную терапию, наблюдавший в первые 2 нед, также усиливал наши заблуждения. Ухудшение клинической и рентгенологической симптоматики стало проявляться только спустя 1 мес от начала терапии, что заставило засомневаться в правильности поставленного диагноза и повторно применить бронхоскопию и хирургическую резекцию легкого. И только после второй хирургической биопсии легкого морфологическое исследование позволило выявить признаки, характерные для гранулематозного полиангиита, что дало возможность поставить пациенту верный диагноз и назначить адекватную терапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Коган Е.А., Корнеев Б.М., Попова Е.Н. и др. Гранулематоз Вегенера. Интерстициальные болезни легких. Под ред. Н.А. Мухина / М.: Литтера, 2007; с. 386–99.
2. Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis // Ann. Rheum. Dis. – 2011; 70 (4): 704.
3. Смутьская О.А. Системные васкулиты с поражением органов дыхания. Диссеминированные заболевания легких. Под ред. М.М. Ильковича / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 240–57.
4. Семенова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты / М.: Русский врач, 2001.
5. Travis W. Pathology of pulmonary vasculitis // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2004; 25 (5): 475–82.

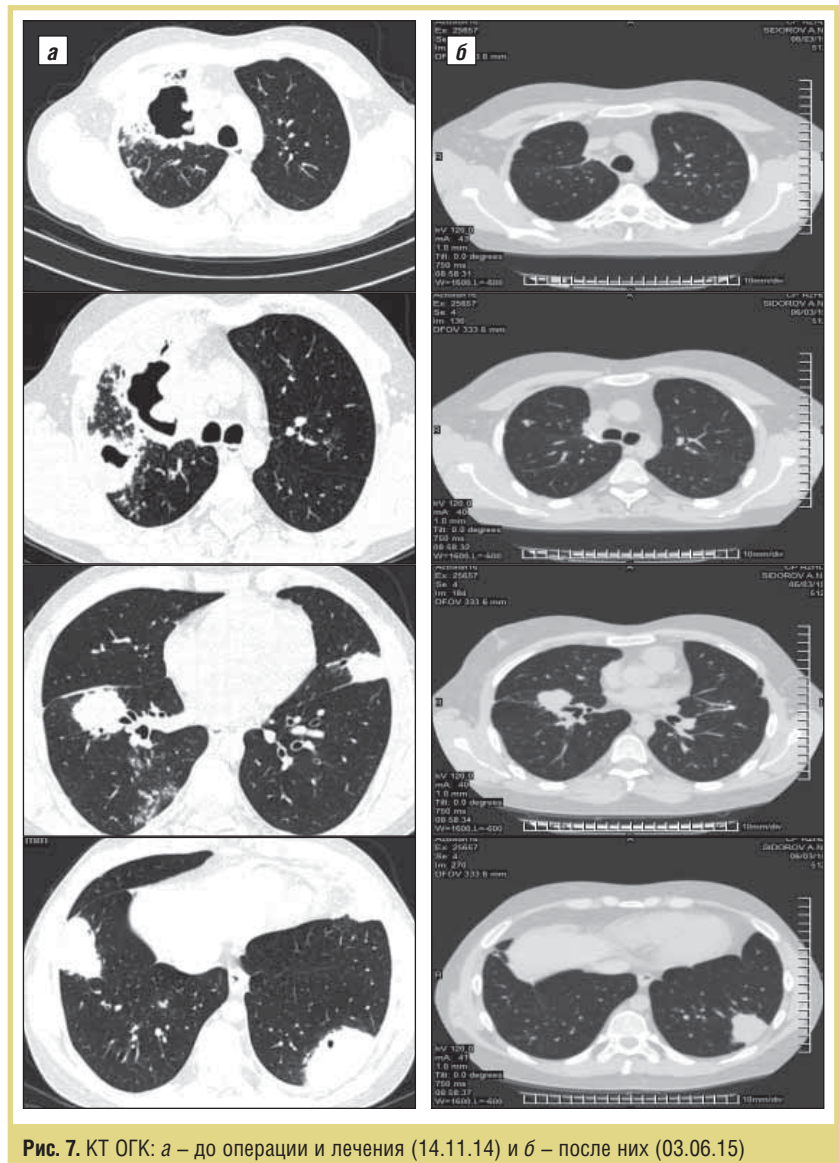


Рис. 7. КТ ОГК: а – до операции и лечения (14.11.14) и б – после них (03.06.15)

6. Malyak M. Гранулематоз Вегенера и прочие заболевания, при которых выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Секреты ревматологии. Под ред. Дж. Стерлинга / СПб: Невский диалект, 2001; с. 269–79.

7. Durko T., Lapienis M., Jankovski A. Wegener's granulomatosis – diagnostic problem // Otolaryngol. Pol. – 2006; 60 (3, №2): 82–9.

A COMPLEX CASE OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S GRANULOMATOSIS) IN A PATIENT WITH LONG-TERM DRUG IMMUNOSUPPRESSION

N. Makaryants, MD; Professor E. Shmelev, MD; G. Kuklina, Candidate of Medical Sciences; Professor L. Lepekha, Doctor of Biological Sciences; Yu. Berezovsky; Professor V. Romanov, MD; M. Bagirov, MD
Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

The paper describes a clinical case of the differential diagnosis of local Wegener's granulomatosis in a patient with long-term drug immunosuppression..

Key words: pulmonology, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), immunosuppression, clinical case, differential diagnosis.

For citation: Makaryants N., Shmelev E., Kuklina G. et al. A complex case of the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in a patient with long-term drug immunosuppression // Vrach. – 2018; 29 (7): 43–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-09>