Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(5)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382
Notes and observations from practice

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Щекина С.А., Балыкова Л.А., Селезнева Н.М.

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430005, Саранск, Россия

Гранулематоз с полиангиитом — некротизирующий васкулит сосудов мелкого и существенно реже среднего калибра с вовлечением респираторного тракта и почек. Он может протекать под различными масками не только в дебюте, но и в период развернутой клинической картины, что затрудняет диагностику и влияет на прогноз жизни. В статье представлен клинический случай гранулематоза с полиангиитом у пациентки 69 лет, протекающий в дебюте заболевания с поражением легких, позднее присоединились поражение почек с развитием дыхательной и почечной недостаточности.

Ключевые слова: *АНЦА-ассоциированные васкулиты; гранулематоз с полиангиитом; диагностика; антинейтрофильные антитела.*

Для цитирования: Щекина С.А., Балыкова Л.А., Селезнева Н.М. Гранулематоз с полиангиитом. *Клиническая медицина.* 2020;98(5):378–382. doi: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382

Для корреспонденции: Щекина Светлана Александровна — студентка; e-mail: s.a.shchekina@mail.ru

Shchekina S.A., Balykova L.A., Selezneva N.M.

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

Medical Institute of the N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, 430032, Saransk, Russia

Granulomatosis with polyangiitis is necrotizing vasculitis of small vessels and much less often affected vessels of medium caliber with the involvement of the respiratory tract and kidneys. It can occur under a variety of masks, not only in the debut, but also in the period of intensive clinical picture, making it difficult to diagnose and affects the prognosis of life. The article describes a clinical case of Wegener's granulomatosis in a patient of 68 years, proceeding with damage to the lungs, kidneys and the further development of respiratory and renal failure.

Keywords: *systemic vasculitis; Wegener's granulomatosis; diagnosis; antineytrofil antibodies.*

For citation: Shchekina S.A., Balykova L.A., Selezneva N.M. Granulomatosis with polyangiitis. *Klinicheskya meditsina.* 2020;98(5):378–382. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382

For correspondence: Svetlana A. Shchekina — student of the medical institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»; e-mail: s.a.shchekina@mail.ru.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Information about authors
Shchekina S.A., ORCID: 0000-0002-1334-2013
Balykova L.A., ORCID: 0000-0002-2290-0013
Selezneva N.M., ORCID: 0000-0002-3004-2063

Received 04.04.20

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) является самым распространенным из ассоциированных васкулитов мелких сосудов и в равной степени поражает оба пола, при этом в патологический процесс вовлекаются как верхние, так и нижние дыхательные пути, а также почки (например, гломерулонефрит) [1]. Болезнь была впервые описана в 1931 г. Хайнцем Клингером, но определение дал в 1936 г. немецкий патолог Фридрих Вегенер, который четко отделил ее от других воспалительных заболеваний [2].

Ежегодная заболеваемость ГПА колеблется от 4,9 до 10,9 случая на 1 000 000, а распространенность — от 24 до 157 случаев на 1 000 000 [1]. Пациенты на момент постановки диагноза, как правило, находятся на пятом или шестом десятилетии жизни, больные в возрасте до 19 лет составляют менее 15% всех случаев [2, 3, 6].

Проблема усугубляется тем, что легочные васкулиты часто приводят к смертельному исходу. Даже при надлежащем лечении долгосрочная выживаемость среди пациентов с АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) ассоциированными васкулитами по сравнению с общей популяцией значительно уменьшается и составляет 88% в течение первого года и 78% в течение пяти лет. Риск смертельного исхода у этих больных 2,6% [1].

На сегодняшний день этиология заболевания изучена недостаточно. Некоторые исследователи отмечают связь между ГПА и предшествующей гнойной инфекцией, длительным приемом цитостатических лекарственных препаратов, генетической предрасположенностью, влиянием экзогенных и эндогенных аллергенов [5]. Патогенез ГПА связан с развитием распространенного воспаления мелких сосудов и одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранулем макрофагального типа с клетками Лангханса в пораженных органах и тканях [5, 6].

Гранулематоз с полиангиитом имеет широкий спектр клинических проявлений с различной степенью тяжести. ГПА можно условно разделить на локализованую и генерализованную формы. У пациентов с генерализованной формой отмечается более тяжелое течение заболевания по сравнению с пациентами с локализованной формой [2, 3, 6]. При локализованной форме ГПА имеет место воспаление слизистой носа, придаточных пазух, глотки, гортани, трахеи, различных отделов слухового и зрительного анализатора, и это рассматривается большинством ученых как самостоятельное заболевание. [7]. Часто к легочному и почечному васкулиту присоединяются поражения кожи, периферической нервной системы, перикарда и появляются клинические признаки заболевания: жар, озноб, миалгия, артралгия, геморрагическая сыпь, изнуряющий кашель, аритмия, кардиалгия, одышка, почечная дисфункция [7, 8].

Распознавание, диагностика и лечение легочных васкулитов остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике. Для васкулита характерны неоднородные начальные проявления, вариабельная клиническая картина, схожесть признаков и симптомов с инфекцией, нежелательными реакциями на лекарственные средства, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями.

Один из случаев заболевания рассматривается в приведенном клиническом наблюдении.

Пациентка И., 69 лет, поступила в пульмонологическое отделение городского стационара с диагнозом «идиопатическая интерстициальная пневмония, хроническое течение». Пациентка предъявляла жалобы на кашель со скудной мокротой, периодический насморк с кровянистыми выделениями из носа; одышку смешанного характера при обычной физической нагрузке (уровень одышки по шкале mMRC — III); повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст. (постоянно принимает в течение последних 5 лет эналаприл 10 мг 2 раза в сутки).

Из анамнеза заболевания было выяснено, что в 2017 г. появился сухой кашель, лечилась неоднократно амбулаторно по поводу обострения хронического бронхита — без улучшения, позже стала беспокоить одышка. На КТ органов грудной полости уже в апреле 2018 г. впервые выявлены изменения в легких интерстициального характера, и с того времени наблюдалась у пульмонолога с диагнозом «идиопатическая интерстициальная пневмония, хроническое течение», получала метипред 12 мг/сут ежедневно. Вредных привычек, профессиональных вредностей пациентка не имела, наследственность и аллергологический анамнез не отягощены. В октябре 2018 г. самочувствие ухудшилось — усилилась одышка, пациентка не могла выполнять обычную работу по дому и была госпитализирована в пульмонологическое отделение городского стационара.

Объективно при поступлении: общее состояние средней степени тяжести; положение с тенденцией к ортопноэ. Кожные покровы обычной окраски, цианоз губ. ИМТ 23. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимой патологии. Грудная клетка правильной формы, при пальпации безболезненна, обе ее половины равномерно участвуют в акте дыхания; при перкуссии определяется ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное ослабленное, с обеих сторон в подлопаточной и подмышечной областях выслушивается крепитация. ЧДД 18 в мин, SaO_2 95% (в покое). В тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) наблюдалась десатурация до 89%. Область сердца визуально не изменена. Перкуторно выявлено смещение левой границы относительной сердечной тупости на 1,0 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. ЧСС 90 уд./мин, АД 160/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Со слов пациентки, стул регулярный, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Результаты клинико-диагностического обследования

КТ органов грудной клетки от 18.04.2018 г.: КТ-картина интерстициальных изменений в легких. (рис. 1).

Спирография от 07.10.2018 г.: нарушение вентиляционной функции легких смешанного типа (средне-

Рис. 1. Фрагменты компьютерной томографии органов грудной клетки в аксиальной проекции от 18.04.19 г. Интерстициальные изменения в легких

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(5)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382

тяжелые обструктивные нарушения со значительным снижением ЖЕЛ).

ЭКГ от 08.10.2018 г.: синусовый ритм с ЧСС 65 уд./мин, горизонтальное положение ЭОС. Нарушение процессов реполяризации в виде сглаженных зубцов *T* в отведении aVF, отрицательных зубцов *T* в III отведении.

УЗИ почек, печени, поджелудочной железы от 09.10.2018 г.: УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы почек, микролиты почек.

Общий анализ крови от 02.10.2018 г.: анемия (Hb — 106 г/л, эритроциты – 3,6 × 10^{12}/л), лейкоцитоз до 14,1 × 10^{9}/л, повышение СОЭ до 58 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 02.10.2018 г.: повышение уровня креатинина до 252 ммоль/л и мочевины до 22,29 ммоль/л, остальные биохимические показатели в пределах референсных значений (общий билирубин — 11,67 мкмоль/л, прямой билирубин — 1,02 мкмоль/л, глюкоза — 6,55 ммоль/л, АСТ — 17,1 г/л, АЛТ — 24,4 г/л, железо — 11,3 мкмоль/л, общий белок — 83 г/л, альбумин — 56%, альфа-1-глобулин — 14%, альфа-2-глобулин — 29%, бета-глобулин — 12%, гамма-глобулин — 19%).

Общий анализ мочи от 02.10.2018 г.: в пределах референсных значений (моча прозрачная, уд. вес — 1016, эритроциты — 0–1 в п/з, лейкоциты — 2–3 в п/з).

Анализ мочи по Нечипоренко от 02.10.2018 г.: лейкоциты — 3850 в 1 мл, эритроциты — 1320 в 1 мл, цилиндры — 0 в 1 мл.

На фоне назначенного лечения (ипратерол через небулайзер по 20 капель 3 раза в день, дексаметазон 12 мг в/в капельно, *per os*: омепразол 20 мг 2 раза в день, лозартан Н 50 + 12,5 мг утром, дилтиазем 90 мг 3 раза в день) состояние пациентки несколько улучшилось: одышка несколько уменьшилась (mMRC — II–III), объективно уменьшилась зона крепитации, которая сохранялась только в подмышечных областях с обеих сторон, увеличилась толерантность к физической нагрузке (SpO_2 в покое — 97%, в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) — десатурация до 92%).

Учитывая периодически возникающие кровянистые выделения из носа, повышение уровня креатинина крови, изменения в анализе мочи по Нечипоренко, пациентка была направлена на консультацию к нефрологу, ревматологу и лор-врачу с диагнозом: «вероятный гранулематоз с полиангиитом».

Для исключения системного заболевания соединительной ткани ревматологом было назначено дообследование: полуколичественное выявление криоглобулинов с активностью РФ, IgM-антитела.

Криоглобулины от 06.03.2019 г. — не обнаружены, РФ — менее 20 МЕ/мл.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов с опрелением типа свечения, IgG (непрямая реакция иммунофлюоресценции) — цАНЦА, IgG от 06.03.2019 г. — обнаружены, титр более 1:40 (референсные значения — титр менее 1:40).

Антитела к протеиназе-3 (анти-PR-3), IgG от 06.03.2019 г. — 60 Ед/мл (референсные значения 0–20 Ед/мл).

Антитела к цитоплазме нейтрофилов с опрелением типа свечения, IgG (непрямая реакция иммунофлюоресценции) — пАНЦА, IgG от 06.03.2019 г. — не обнаружены, титр менее 1:8 (референсные значения — титр менее 1:8).

Антитела к миелопероксидазе (анти-MPO), IgG от 06.03.2019 г. — 1 Ед/мл (референсные значения 0–20 Ед/мл).

Волчаночный антикоагулянт, скриниговый тест (LA1) от 06.03.2029 г. — 10 с (референсные значения 31–44 с).

Антитела к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), IgG от 06.03.2019 г. — 1 МЕ/мл — не обнаружены (референсные значения 0–10 МЕ/мл).

Осмотр лор-врачом 06.03.019 г.: хронический сухой передний ринит.

КТ придаточных пазух носа от 06.03.2019 г.: КТ-картина кист верхнечелюстных пазух и правого клиновидного синуса, искривление носовой перегородки.

07.03.2019 г. проведена биопсия слизистой носа. В материале два фрагмента слизистой кожного типа. В собственной пластинке — гранулематозная воспалительная инфильтрация со смешанным клеточным составом без четких границ. Подлежащая ткань с рубцовым склерозом. Заключение: мофологическая картина не противоречит клиническому диагнозу: «гранулематоз с полиангиитом».

С ноября 2018 г. по март 2019 г. пациентка проходила обследование и лечение (пульс-терапия метипредом в дозе 500 мг) в ревматологическом и нефрологическом отделениях ГБУЗ РМ МРЦКБ, где были выявлены следующие изменения. (см. таблицу).

По результатам консультации и проведенного дообследования пациентки в марте 2019 г. был выставлен диагноз.

Основной: «гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-положительный с поражением легких (интерстициальная пневмония), почек (быстропрогрессирующий гло-

Изменения некоторых лабораторных показателей на фоне проводимой терапии

Показатели	Декабрь 2018	Февраль 2019	Март 2019
Гемоглобин, г/л	100	104	107
СОЭ, мм/ч	46	25	27
Креатинин, мкмоль/л	232	219	186
Паратиреоидный гормон, пг/мл	106,6	102,1	99,7
СКФ, мл/мин	18	19	23
Относительная плотность мочи	1003	1007	1008
Эритроцитурия, в 1 мл	14 300	9460	2420
Суточная протеинурия, г/сут	0,67	0,48	0,25

мерулонефрит), верхних дыхательных путей (хронический сухой передний ринит)».

Осложнение основного диагноза: «хроническая почечная недостаточность II ст. (уремия, креатинин 232 мкмоль/л, анемия хронических заболеваний, артериальная гипертония III степени, риск IV, вторичный гиперпаратиреоз), ХБП С4 (СКФ — 18 мл/мин). ХДН II степени».

В настоящее время пациентка ежемесячно проходит курсы пульс-терапии метипредом в дозе 500 мг однократно в условии нефрологического отделения МРЦКБ, получает с патогенетической целью *per os* метилпреднизолон 12 мг ежедневно, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, с нефропротективной целью — аторвастатин 10 мг на ночь 1,5 мес., канефрон 2 драже 3 раза в сутки 3 нед. — 4 курса в год посезонно, а также препараты железа под контролем уровня гемоглобина; лактулозу 1 мл × 1 раз в день на ночь, альфакальцидол 1 капсула утром в течение 1,5 мес. под контролем паратгормона. С гипотензивной целью пациентке назначен азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 12,5 мг утром под контролем АД.

Учитывая генерализованную форму васкулита, в настоящее время рассматривается вопрос о присоединении к лечению циклофосфамида.

На КТ легких от 01.10.2019 г. выявлены следующие изменения: по всем полям легочный рисунок усилен и грубо деформирован фиброзной тяжистостью, с наличием множества очагов интерстициальной инфильтрации по типу матового стекла, без четких контуров, местами сливного характера с формированием тракционных бронхоэктазов в неравномерно тракционно-расширенных просветах бронхов. Междольковые перегородки утолщены. Пневматизация мозаичная. Костальная плевра неравномерно утолщена, деформирована швартами. Полостей распада не выявлено. Корни легких расширены за счет сосудистого компонента. Трахея и главные бронхи свободны, стенки уплотнены. В средостении видны все группы неувеличенных лимфатических узлов максимальным размером 11 × 12 × 5 мм. Диафрагма — купола деформированы спайками, синусы без особенностей. Органы средостения расположены обычно. Деструктивных изменений в костях в зоне сканирования не выявлено. Дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника. Заключение: КТ-картина интерстициальных изменений в легких; лимфаденопатия средостения (рис. 2). По сравнению с КТ от 18.04.19 г. — без положительной динамики.

В настоящее время основной жалобой у пациентки является одышка смешанного характера, нарушающая ее активность в пределах дома, хотя мы не наблюдали отрицательной динамики одышки по шкале mMRC и сатурации капилярной крови кислородом в покое с 2018 г. и по настоящее время. Кроме того, вовремя назначенные патогенетическая терапия и нефропротекция способствовали незначительной, но все-таки

Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 01.10.2019 г. Интерстициальные изменения в легких, лимфаденопатия средостения

положительной динамике некоторых лабораторных показателей: гемоглобина, СОЭ, креатинина, СКФ, суточной протеинурии и др., что, на наш взгяд, является хорошим прогностическим признаком.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай является особенным: во первых, дебютировало заболевание с поражения легких по типу интерстициальной пневмонии; во-вторых, только спустя 2 года появилась симптоматика со стороны верхних дыхательных путей, а в дальнейшем развились гломерулонефрит и прогрессирующая хроническая почечная недостаточность. Представленное наблюдение демонстрируют многоликость клинического дебюта гранулематоза с полиангиитом, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное активное лечение, оказывающее значительное влияние на продолжительность и качество жизни пациентов. Поздние выявление и начало лечения повышает риск генерализации болезни и существенно ухудшают прогноз. В значительной степени дальнейшая судьба пациента зависит от своевременности действий врача.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. *Респираторная медицина: руководство в 3 т.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017; Т. 2. 544 с.
2. Greco A., Marinelli C., Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016;29(2):151–9.
3. Pérez-Jacoiste Asín M.A, Charles P., Rothschild P.R., Terrier B., Brézin A., Mouthon L., Guillevin L., Puéchal X. Ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis: A single-center cohort study on 63 patients. *Autoimmun. Rev.* 2019 Mar 4.
4. Catanoso M., Macchioni P., Boiardi L. et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;44(2):202–7.
5. Weiner M., Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity Reviews.* 2016;15(10):978–982.
6. Tarabishy A.B., Schulte M., Papaliodis G.N., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol*. 2014;55(5):429–44.

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(5)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382

7. Parperis K., Abdulqader Y. Aortitis and pachymeningitis: an unusual combination in granulomatsis with polyangiitis (myeloperoxidase associated vasculitis). *BMJ Case Rep.* 2019;12(1).
8. Tóth I., Kaszás B., Horváth G., Piski Z., Bakó P., Lujber L., Gerlinger I., Révész P. Modern management of otologic consequences of Wegener's granulomatosis — a case report and review of the literature. *Orv. Hetil*. 2019;160(4):151–7.

R E F E R E N C E S

1. Chuchalin A. G. Respiratory medicine: manual in 3 vols. 2nd ed., re-ed. and add. M.: Letterra, 2017; T. 2. 544 c.
2. Greco A., Marinelli C., Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016;29(2):151–9.
3. Pérez-Jacoiste Asín M.A, Charles P., Rothschild P.R., Terrier B., Brézin A., Mouthon L., Guillevin L., Puéchal X. Ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis: A single-center cohort study on 63 patients. *Autoimmun. Rev.* 2019 Mar 4.
4. Catanoso M., Macchioni P., Boiardi L. et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;44(2):202–7.
5. Weiner M., Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity Reviews.* 2016;15(10):978–982.
6. Tarabishy A.B., Schulte M., Papaliodis G.N., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol*. 2014;55(5):429–44.
7. Parperis K., Abdulqader Y. Aortitis and pachymeningitis: an unusual combination in granulomatsis with polyangiitis (myeloperoxidase associated vasculitis). *BMJ Case Rep.* 2019 Jan 28;12(1).
8. Tóth I., Kaszás B., Horváth G., Piski Z., Bakó P., Lujber L., Gerlinger I., Révész P. Modern management of otologic consequences of Wegener's granulomatosis — a case report and review of the literature. *Orv. Hetil*. 2019 Jan;160(4):151–157.

Поступила 04.04.20