

Множественные узловые образования в легких, почечная недостаточность и повторные носовые кровотечения у женщины 72 лет

И.Э. Степанян, С.А. Дегтярева, Л.Е. Гедымин, С.М. Калугина

Женщина 72 лет поступила в клинику ЦНИИ туберкулеза РАМН 1 февраля 2010 г. с **жалобами** на повторные носовые кровотечения, слабость, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, плохой аппетит, похудание.

Начиная с октября 2008 г. у пациентки возникали частые острые респираторные заболевания. На флюорограмме в легких обнаруживались единичные участки уплотнения ограниченной протяженности. После терапии антибиотиками широкого спектра действия симптомы прекратились.

В апреле 2009 г. температура тела повысилась до 39°C, появились кашель, одышка при физической нагрузке, отеки на ногах, кровохарканье, боли в горле, заложенность носа. В мае–июне 2009 г. при рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) в обоих легких, преимущественно в правом, были выявлены множественные участки уплотнения с неровными контурами и перифокальной инфильтрацией (рис. 1, 2).

Проводилась дифференциальная диагностика между множественными туберкулемами легких и периферическим раком легкого с метастазами. Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте при многократных исследованиях не были найдены. Диаскинтест отрицательный. В результате хирургической биопсии правого легкого, проведенной 6 июля 2009 г., опухоль была исключена. На основании гистологической картины в полученном биоптате (гранулематозное воспаление с обширными некротическими изменениями и обилием гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса) был установлен диагноз: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, МБТ (–).

Тогда же у пациентки были выявлены сахарный диабет II типа (концентрация глюкозы в плазме до 7,1 ммоль/л), анемия (снижение содержания гемоглобина до 76 г/л) и почечная недостаточность (концентрация креатинина в плазме до 230 мкмоль/л). В анализе мочи стойко сохранялись протеинурия до 0,3 г/л и гематурия (эритроциты до 30 в поле зрения).

В течение полугода (с июля 2009 г. до момента поступления в ЦНИИТ РАМН) пациентка получала противотуберкулезную терапию (изониазид, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол, фторхинолоны) без заметного эффекта. Проводилась также патогенетическая терапия и инфузии эритроцитарной массы. За время лечения пациентка похудела на 25 кг. При КТ в декабре 2009 г. в обоих легких определялись множественные узловые образования с неровными контурами размерами от 9 до 30 мм, некоторые из них с участками просветления в центре (рис. 3). По сравнению с июнем 2009 г. количество образований увеличилось, локализация некоторых из них изменилась.



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции от 29 мая 2009 г.

ЦНИИ туберкулеза РАМН.

Игорь Эмильевич Степанян – профессор, ведущий научный сотрудник, зав. пульмонологическим отделением.

Светлана Александровна Дегтярева – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела гранулематозных заболеваний легких.

Людмила Евгеньевна Гедымин – профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии.

Светлана Михайловна Калугина – врач лаборатории патоморфологии.

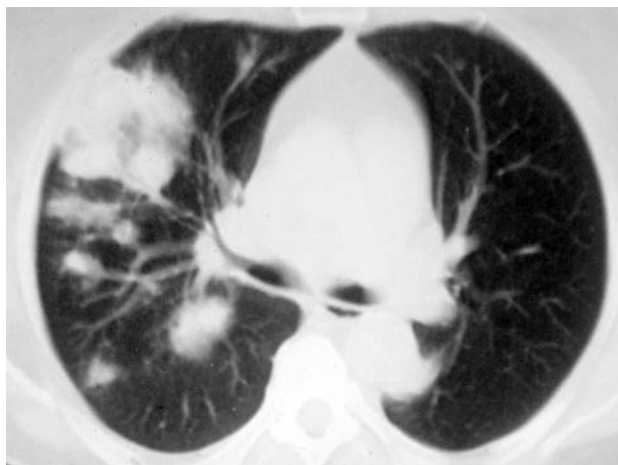


Рис. 2. Фрагменты КТ легких от 4 июня 2009 г.

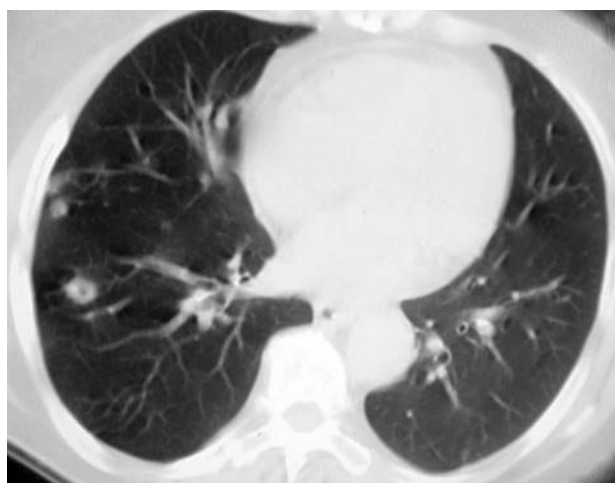


Рис. 3. Фрагменты КТ легких от 23 декабря 2009 г. Наращение изменений после 5 мес противотуберкулезной терапии.

Состояние пациентки при поступлении средней тяжести. Кожа и слизистые оболочки чистые, бледные, обычной влажности. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не изменены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 20 в 1 мин. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 116 в 1 мин, артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Жи-

вот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Клинический анализ крови: гемоглобин 76 г/л, лейкоциты $7,2 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 61%, эозинофилы 8%, лимфоциты 34%, моноциты 2%, СОЭ 53 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий

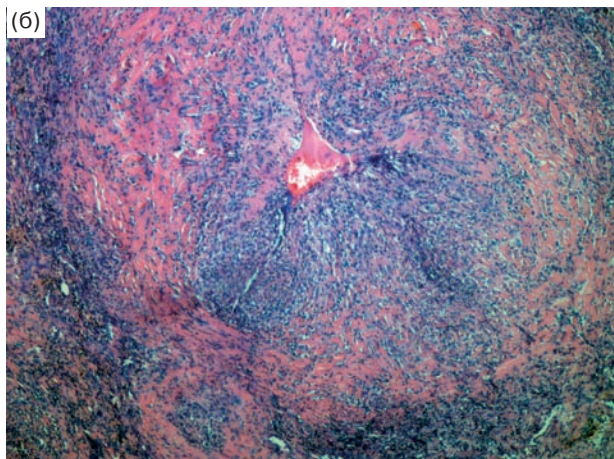
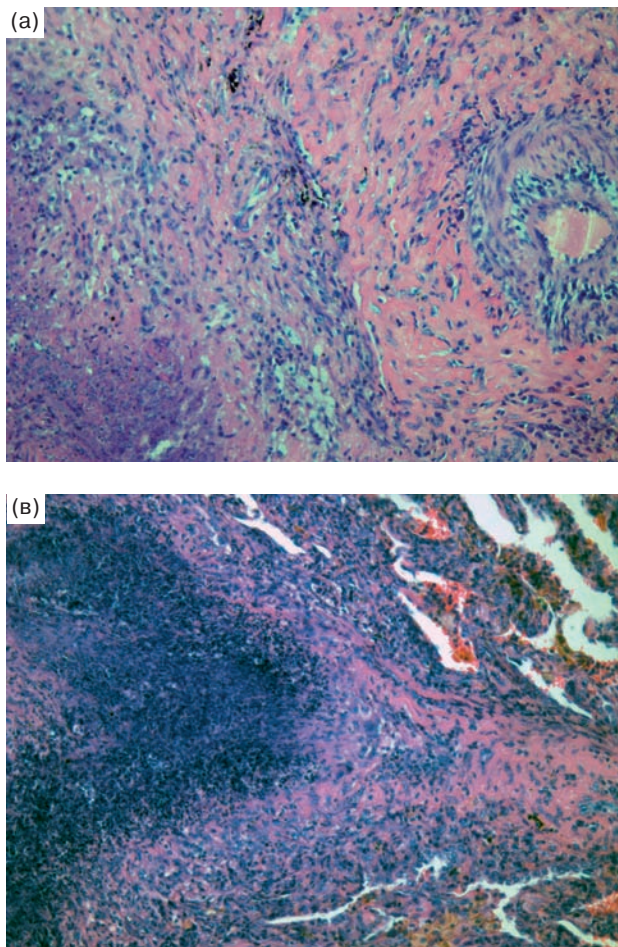


Рис. 4. Гистологическая картина биоптата легкого от 6 июля 2009 г. а – отсутствие воздушности легочной ткани. В левой части препарата имеется обширный периваскулярный некроз, в правой части – пролиферативный васкулит, утолщение и фиброз адвентиции, сужение просвета сосуда, по периферии массивный фиброз с гиалинозом. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. б – артерия легкого среднего калибра. Резко выражены явления пролиферативного васкулита со значительным сужением просвета, обильная лимфоидно-макрофагальная инфильтрация всех слоев сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Утолщение и гиалиноз адвентиции. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 150$. в – обширный участок периваскулярного некроза с множеством распадающихся нейтрофильных лейкоцитов, лимфоидной и макрофагальной инфильтрацией периваскулярного пространства. Пневмосклероз. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 150$.

белок 69 г/л, мочевина до 19,5 ммоль/л, креатинин до 737 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации резко снижена – 4,6 мл/мин. В анализах мочи: плотность 1025–1030, белок 30 г/л, глюкоза 0–250 мкмоль/л, лейкоциты 0–10 в 1 мкл, эритроциты 50–250 в 1 мкл. В мокроте при цитологическом исследовании обнаружены клетки плоского эпителия, кислотоустойчивые микобактерии не найдены. Показатели спирометрии в пределах нормы: жизненная емкость легких 130% от должной, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду 117% от должного.

В день поступления пациентки был собран консилиум, на котором было решено, что симптомы, течение болезни, КТ-картина изменений в легких и прогрессирование заболевания после полугода противотуберкулезной терапии позволяют исключить туберкулезную природу заболевания, несмотря на результаты гистологического исследования биоптата легкого. Сочетание поражения верхних дыхательных путей, почек и легких (наличие фокусов затемнения с распадом) после исключения опухоли и туберкулеза дало основание предполагать у пациентки системный некротизирующий васкулит (гранулематоз Вегенера). Противотуберкулезная терапия была прекращена, и пациентка была переведена из фтизиатрического отделения в пульмонологическое. В связи с непрекращавшимся носовым

кровотечением в клинической противотуберкулезной больнице № 7 было произведено прижигание участка некроза слизистой оболочки носа, после чего носовое кровотечение не повторялось.

Пересмотр **гистологических препаратов** материала открытой биопсии легкого позволил выявить в легочной ткани очаги некроза с нечеткими границами, окруженные инфильтратами из нейтрофильных лейкоцитов с примесью эозинофилов, мононуклеаров, дистрофически измененных многоядерных клеток типа инородных тел. В зоне некроза и вокруг него, в отдалении, видны сосуды с резко утолщенной стенкой, облитерацией просвета и выраженным периваскулярным склерозом, часть из них с некрозом стенки и признаками пролиферативного васкулита. Гранулематозных образований не обнаружено. Окружающая легочная ткань с выраженными явлениями интерстициального фиброза (рис. 4).

Также было проведено исследование сыворотки крови на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (antineutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA) к протеиназе-3 (p-ANCA), уровень которых оказался повышенным в 7 раз.

В результате у пациентки был установлен **клинический диагноз**: гранулематоз Вегенера, генерализованная форма с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, хроническая почечная недостаточность.

В клинике проводили лечение: внутривенные инфузии преднизолона, метилпреднизолона, циклофосамида, реамберина, фурсемида, фраксипарина, флуимуцила. В результате лечения прекратился кашель, уменьшилась слабость, уровень креатинина в крови снизился до 320 мкмоль/л. 24 февраля 2010 г. пациентка была переведена для дальнейшего лечения в клинику нефрологии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова.

Обсуждение

Сложность установления правильного диагноза у нашей пациентки и потребовавшийся для этого длительный период времени были обусловлены в первую очередь редкой встречаемостью подобной патологии и отсутствием опыта диагностики у большинства практических врачей. Сработал стереотип поиска аргументов в пользу более распространенных заболеваний – рака и туберкулеза. Решающую роль в установлении неверного диагноза сыграло ошибочное гистологическое заключение о наличии характерных для туберкулеза признаков в биоптате легкого. При оценке симптомокомплекса не было учтено поражение почек, развившееся одновременно с заболеванием легких, появлением повторных носовых кровотечений и анемии у пациентки без артериальной гипертензии. Диссоциация между наличием полостей распада в легких и отсутствием выделения МБТ также могла быть поводом для дополнительного обследования. Особо следует отметить отсутствие своевременной реакции лечащих врачей на стойкое сохранение симптомов заболевания, несмотря на лечение, и прогрессирование изменений в легких, которое было замечено только после полугода противотуберкулезной терапии.

Группа системных васкулитов, ассоциированных с выработкой ANCA, объединяет такие заболевания, как некротизирующий гранулематозный васкулит (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит, аллергический гранулематозный ангиит (синдром Черджа-Стросс) и ограниченный почечный васкулит [1, 2]. Природа всех этих

заболеваний неизвестна, для них характерно поражение артерий малого и среднего калибра. В отличие от других заболеваний этой группы васкулит при гранулематозе Вегенера обусловлен выработкой р-ANCA и характеризуется большей системностью поражения и склонностью к образованию гранулем [3].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Великобритании, США и Южной Австралии, показали схожие результаты [4–6]. Заболеваемость гранулематозом Вегенера составляла от 3 до 14 случаев на 1 млн. населения в год. Возраст начала заболевания варьировал от 50 до 70 лет, мужчины и женщины заболевали одинаково часто. Заболевание чаще всего развивалось у представителей белой расы.

Диагноз гранулематоза Вегенера обычно устанавливают на основании характерного сочетания поражения верхних дыхательных путей, почек, легких и подтверждают обнаружением высокого уровня ANCA в сыворотке крови, а также результатами биопсии пораженных органов. Терапия системными глюкокортикостероидами и цитостатиками (циклофосфамидом), проведение плазмафереза в 90% случаев позволяет за 6-месячный срок добиться ремиссии заболевания, поддержание которой требует длительной терапии глюкокортикостероидами и азатиоприном [1, 2, 7]. По данным исследователей из Финляндии 5-летняя выживаемость пациентов с гранулематозом Вегенера, получавших лечение, составила 72% [8]. В случаях отсутствия адекватного лечения заболевание имеет неблагоприятный прогноз.

Список литературы

1. Chen M., Kallenberg C.G. // Clin. Exp. Rheumatol. 2009. V. 27. Suppl. 52. P. S108.
2. Gómez-Puerta J.A. et al. // Chest. 2009. V. 136. P. 1101.
3. Kallenberg C.G. // J. Autoimmun. 2008. V. 30. P. 29.
4. Watts R.A. et al. // Arthritis Rheum. 2009. V. 61. P. 1412.
5. Mahr A.D. et al. // Clin. Exp. Rheumatol. 2006. V. 24. Suppl. 41. P. S82.
6. Hissaria P. et al. // Intern. Med. J. 2008. V. 38. P. 776.
7. Ozaki S. // Allergol. Int. 2007. V. 56. P. 87.
8. Takala J.H. et al. // Scand. J. Rheumatol. 2010. V. 39. P. 71.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832