

УДК 616-002.7:616.13-002-092-036.1

**Н.Г. ШАМСУТДИНОВА<sup>1</sup>, Е.В. ДЬЯКОВА<sup>2</sup>, В.И. ИЛЬИНСКИЙ<sup>2</sup>, Н.С. СПИРИДОНОВА<sup>2</sup>, Л.И. МИНГАЗОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

## Проблема оппортунистических инфекций при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера)

**Шамсутдинова Наиля Гумеровна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. +7-904-763-83-72, e-mail: nailya@e-diva.ru<sup>1</sup>

**Дьякова Екатерина Валерьевна** — врач отделения пульмонологии, тел. (843) 237-36-26, e-mail: Viktor.Ilinskiy@tatar.ru<sup>2</sup>

**Ильинский Виктор Игоревич** — заведующий отделением пульмонологии, тел. (843) 237-36-26, e-mail: Viktor.Ilinskiy@tatar.ru<sup>2</sup>

**Спиридонова Надежда Сергеевна** — врач отделения пульмонологии, тел. (843) 237-36-26, e-mail: Viktor.Ilinskiy@tatar.ru<sup>2</sup>

**Мингазова Лилия Илмасовна** — врач отделения пульмонологии, тел. (843) 237-36-26, e-mail: Viktor.Ilinskiy@tatar.ru<sup>2</sup>

*Представлен клинический пример пациентки с гранулематозом Вегенера, нуждающейся в иммуносупрессивной терапии, в сочетании с инфекционным процессом. Освещены трудности в диагностике и лечении вторичной инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом.*

**Ключевые слова:** системный васкулит, инфекция, гранулематоз Вегенера.

**N.G. SHAMSUTDINOVA<sup>1</sup>, E.V. DYAKOVA<sup>2</sup>, V.I. ILYINSKIY<sup>2</sup>, N.S. SPIRIDONOVA<sup>2</sup>, L.I. MINGAZOVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

## Problems of opportunistic infections in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)

**Shamsutdinova N.G.** — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of Hospital Therapy with the course in Endocrinology, tel. +7-904-763-83-72, e-mail: nailya@e-diva.ru<sup>1</sup>

**Dyakova E.V.** — doctor of Pulmonology Department, tel. (843) 237-36-26, e-mail: Viktor.Ilinskiy@tatar.ru<sup>2</sup>

**Ilyinskiy V.I.** — Head of Pulmonology Department, tel. (843) 237-36-26, e-mail: Viktor.Ilinskiy@tatar.ru<sup>2</sup>

**Spiridonova N.S.** — doctor of Pulmonology Department, tel. (843) 237-36-26, e-mail: Viktor.Ilinskiy@tatar.ru<sup>2</sup>

**Mingasova L.I.** — doctor of Pulmonology Department, tel. (843) 237-36-26, e-mail: Viktor.Ilinskiy@tatar.ru<sup>2</sup>

*The clinical case of a patient with Wegener's granulomatosis is presented, in need of immunosuppressive therapy, in combination with an infectious process. The difficulties in diagnosis and treatment of secondary infections in patients with ANCA-associated vasculitis are highlighted.*

**Key words:** systemic vasculitis, infection, Wegener's granulomatosis.

Системные васкулиты — группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Клинические проявления васкулитов зависят от типа, размера и локализации пораженных сосудов, а также активности системного воспаления [1].

### Классификация системных васкулитов

Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра:

- пурпура Шенлейна — Геноха;
- эссенциальный криоглобулинемический васкулит;
- микроскопический полиангиит.

Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра:

- гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом\*);
- синдром Черджа — Строс.

Преимущественное поражение сосудов среднего калибра:

- узелковый полиартериит;
- болезнь Кавасаки.

Преимущественное поражение сосудов крупного калибра:

- височный артериит;
- артериит Такаюсу.

Сочетанные состояния:

- болезнь Бехчета;
- облитерирующий тромбангиит.

\* изменение в название внесено в 2011 г. [2]

Микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа — Строс являются васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Тактика ведения больных с васкулитами, ассоциированными с АНЦА, в частности, при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера), представляет определенные сложности. Достижение ремиссии достигается иммуносупрессивной терапией кортикостероидами и иммунодепрессантами с учетом вида и тяжести течения заболевания. Однако, поскольку наиболее частой причиной летального исхода являются инфекции, факторы развития инфекционных осложнений должны быть учтены у каждого больного. Основная цель фармакотерапии системных васкулитов направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания.

Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

- индукция ремиссии;
- поддержание ремиссии;
- лечение рецидивов.

Патогенетической терапии сопутствуют мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений. Лечение стероидами и циклофосфамидом или азатиоприном является эффективным для активного АНЦА-ассоциированного васкулита.

С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, целесообразно рассматривать как единое состояние [3], а лечение дифференцировать, прежде всего, в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков развития легочного кровотечения, прогрессирующей почечной недостаточности, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС (уровень доказательности 2В).

Выделяют рефрактерный вариант течения СВ, при котором отсутствует обратное развитие клинических проявлений заболевания или отмечается увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 недель стандартную патогенетическую терапию [4].

В обзоре японских исследователей (эпидемиологическое исследование по АНЦА-ассоциированным васкулитам, осуществленное в 1988 году исследовательским комитетом по проблемам васкулитов) приведены клинические характеристики 41 умерших пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 включала 19 пациентов, которые умерли от инфекции, а группа 2 — 22 человека, умер-

ших от осложнений васкулита. Между группами не наблюдались различия по возрасту, полу, наличию почечной недостаточности. Тем не менее, случаи легочного кровотечения, желудочно-кишечного кровотечения и нарушений сознания были значительно меньше в группе 1, чем в группе 2 ( $p < 0,01$ ). Число пациентов, получавших преднизолон в дозе менее 60 мг/день была значительно меньше в группе 1, чем в группе 2 ( $p < 0,05$ ). Эти результаты позволяют предположить, что доза преднизолона более 60 мг/день при АНЦА-ассоциированных васкулитах увеличивает риск оппортунистических инфекций.

Ведение больных с системными васкулитами представляет достаточно сложную задачу и требует четкого взаимодействия между врачами различных специальностей как на этапе диагностики, так и лечения. При сохраняющейся лихорадке более 3-х дней ( $> 37^{\circ}\text{C}$ ) и повышенной концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови при подтвержденной ремиссии у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, необходимо предположить инфекционный процесс [5].

Представляем клинический случай пациентки с некротизирующим полиангиитом (гранулематоз Вегенера).

Пациентка М., 25 лет, поступила в ЛОР-отделение РКБ с жалобами на боли в правом ухе, выделения из правого уха гнойного характера в течение 3-х месяцев, лихорадку. Больная обращалась амбулаторно к отоларингологам, был установлен тефлоновый шунт барабанной полости. При госпитализации лабораторно выявлены следующие изменения: снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, лейкоцитоз —  $10,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , увеличение СОЭ до 36 мм/ч. Проведена компьютерная томография головы, по результатам которой выявлены признаки воспаления сосцевидного отростка справа. В связи с воспалительным процессом 10 июня 2013 г. пациентке произведена радикальная операция на правом ухе с мастоидопластикой. Выписана 25 июня на амбулаторное наблюдение. Учитывая длительное течение воспалительного процесса в ухе, проводилась дифференциальная диагностика с гранулематозом Вегенера. Проведенный тест на наличие АНЦА в сыворотке крови показал отрицательный результат.

1 июля 2013 г. больная вновь госпитализирована в ЛОР-отделение РКБ с жалобами на головную боль, слабость, головокружение, боли в области плечевых, лучезапястных, локтевых, коленных суставах, геморрагические высыпания различного диаметра в области ягодиц, внутренней поверхности бедра, локтевых суставов, кистей. При объективном осмотре — состояние средней тяжести. Кожа и видимые слизистые бледные. Болезненность при пальпации в области крупных суставов. Пульс 78 ударов в минуту. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание не нарушены. Осмотр ЛОР-органов: слизистая носа розовая, влажная, носовые ходы свободные, сухие корки. На слизистой десен, на спинке языка — белый налет островками. Выставлен диагноз: правосторонний хронический экссудативный средний отит, рецидивирующее течение, осложненное мукозным мастоидитом, нейропатией лицевого нерва справа. Правосторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость III степени. Фарингомикоз, стоматит.

Пациентка консультирована кардиологом, ревматологом, инфекционистом, иммунологом. Не исключалось септическое состояние. Проведена фибробронхоскопия от 2.07.2013: осмотрены просвет трахеи, бронхов до 5-7 генерации. Результаты ци-

тологии: «клетки бронхолегочного эпителия без особенностей, лейкоцитарный инфильтрат. Кислотоустойчивые бактерии не обнаружены».

8 июля появился сухой непрерывный кашель с вязкой алой мокротой, отходящей затрудненно. Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки: на обзорном снимке лежа на спине выявлен негетерогенный участок инфильтрации на верхушке, 2 сегменте, и язычковом сегменте верхней доли левого легкого. В правом легком негетерогенная инфильтрация легочной ткани в средней доле, в 6 и 10 сегментах. Полисегментарная пневмония в обоих легких. В связи с подозрением на наличие специфического воспаления, пациентка консультирована фтизиатром. Диагноз «туберкулез легких» не подтвержден. В связи с тяжестью состояния пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии.

По данным ультразвукового исследования плевральной полости от 10.07.2013 в левой плевральной полости визуализируется жидкость толщиной 10 мм в заднем синусе. Проведена фибробронхоскопия от 10.07.2013: слизистая видимой части трахеи и бронхов гиперемирована, на стенках ссадины. В просветах ветвей бронхов сгустки темной крови в небольшом количестве. Санация. Просвет бронхов свободен. В материале гнойно-некротические массы, клетки бронхиального эпителия без признаков злокачественности. Кислотоустойчивые бактерии не обнаружены.

Проведено патогистологическое исследование грануляций из барабанной полости с заключением: «В совокупности, подозрительная на гранулематоз Вегенера».

Состояние пациентки оценивалось как крайне тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, высокой гипертермией. Диагностические версиями являлись туберкулез легких, новообразование левого легкого с диссеминацией и паранеопластическим отитом, гранулематоз Вегенера с поражением легких, уха. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью 11.07.2013 оперативно сформирована трахеостома. Проведена рентгеновская компьютерная томография от 16.07.2013. Выявлены множественные фокусы перибронховаскулярной инфильтрации и «матового стекла» по всем полям. Инфильтрация легкого до степени опеченения. Инфильтратоидной формы в верхушке левого легкого размером 4,5 см с полостью распада. Средостение структурно, не смещено. Трахеостома. Бронхи проходимы, не деформированы. Сердце расположено обычно. Отмечается увеличение левых камер сердца. Диафрагма расположена обычно, контуры четкие, ровные. Тонкие прослойки жидкости в плевральных полостях и перикарде. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: «Двухсторонняя полисегментарная пневмония, более выраженная в нижней доле левого легкого. Инфильтрат в верхушке левого легкого с полостью распада, не исключается специфический процесс, гранулематоз Вегенера». 21 июля появилась клиника перитонита, по жизненным показаниям проведена лапароскопия, санация брюшной полости. В брюшной полости обнаружен мутный серозно-гнойный выпот с фибрином в

объеме 1500 мл. Диагноз: Асцит-перитонит. Лабораторно: в общем анализе крови от 14.07.2013 — гемоглобин — 72 г/л, эритроциты —  $2,9 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $8,7 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты — 497000, СОЭ — 38 мм/ч. В иммунограмме зафиксированы повышение С-реактивного белка до 160 мг/мл

Проведена рентгеновская компьютерная томография в динамике 25.07.2013, на которой сохраняется полость распада в верхушке левого легкого размером 46x43 мм, в динамике отмечается незначительное снижение интенсивности инфильтрации легочной паренхимы задне-базальных отделов легкого. На этом фоне не исключается формирование полости распада в S9-10 левого легкого размером 13 мм, просвет правого главного легкого выполнен секретом, свободная жидкость в плевральных полостях толщиной до 5-7 мм.

Пациентка получала следующее лечение: в ЛОР отделении внутривенные введения амоксициллина с клавулановой кислотой, флюконазола, ципрофлоксацина, метронидазола. В отделении реанимации и интенсивной терапии проводились инфузионная терапия, введение антибактериальных препаратов (карбапенемы, респираторные фторхинолоны, аминогликозиды, ванкомицин), противогрибковых препаратов, низкомолекулярных гепаринов, глюкокортикостероидов (метилпреднизолон), альбумина. Осуществлена искусственная вентиляция легких через трахеостому, переливание свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы. В отделении пульмонологии пациентка получала антибактериальную терапию (сульперазон, респираторные фторхинолоны, аминогликозиды), противогрибковые препараты (флуконазол), низкомолекулярные гепарины, глюкокортикостероиды (метилпреднизолон), переливание свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы.

На фоне проводимой терапии зарегистрирована положительная клинико-лабораторная, рентгенологическая динамика, но с сохранением полиневритического синдрома.

В декабре 2013 выявлены позитивные антитела к ВГС, консультирована инфекционистом: «Хронический вирусный гепатит С, умеренной активности». Также выявлен абсцесс надлобковой области в толще передней брюшной стенки. Произведена пункционная санация абсцесса: эвакуировано 4 мл густого серого гноя без запаха. Несмотря на сочетанную терапию антибактериальными и иммуносупрессивными препаратами, инфекционные осложнения вновь имели место у пациентки, требовалось хирургическое лечение, терапия основного заболевания была приостановлена.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует, что ведение пациентов, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии, в сочетании с инфекционным процессом, представляет значительные трудности для врача. В первую очередь, такие осложнения часто могут оказаться фатальными для больных, и, несомненно, ведут к изменению схемы лечения и исхода. В подобных клинических ситуациях важным является интегральный подход к диагностике и лечению заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Баранов А.А. Системные васкулиты: современные стандарты диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. — 1577.
2. Falk R., Gross W., Guillevin L., Hoffman G. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis // *Arthritis&Rheum.* — 2011. — 63. — P. 863-864.
3. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — 68. — P. 310-317.

4. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В. Рекомендации по лечению системных васкулитов // Проект Национальных рекомендаций по ревматологии. — 2013.

5. Masaharu Yoshida Strategy of Infection Control in Immunosuppressive Therapy for ANCA-Associated Vasculitis // *Annals of Vascular Diseases.* — 2013. — Vol.6, № 1. — P. 9-15.