



С.А. ЛАПШИНА, М.А. АФАНАСЬЕВА, Е.И. МИТРОФАНОВА, А.Ю. ХУЗИНА, М.С. ПРОТОПОПОВ

Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616-002.7:616.13-002-092-08

Гранулематоз Вегенера. Два случая из практики

Лапшина Светлана Анатольевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8-987-290-15-65, e-mail: svetlanalapshina@mail.ru

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — редкое системное заболевание неизвестной этиологии. Гистопатологически характеризуется гранулематозно-некротическим системным васкулитом, наиболее часто вовлекающим верхние и нижние дыхательные пути с дальнейшим поражением легких. Дебют ГВ в большинстве случаев отличается неспецифичностью клинической картины и сложностью своевременной диагностики, что ведет к задержке необходимого лечения и ухудшению прогноза. Представлены 2 случая ГВ, вызвавшие значительные сложности в диагностике на начальном этапе развития болезни.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, диагностика.

S.A. LAPSHINA, M.A. AFANASYEVA, E.I. MITROFANOVA, A.Y. HUZINA, M.S. PROTOPOPOV

Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan, Kazan

Kazan State Medical University

Wegener's granulomatosis. Two cases from clinical practice

Wegener's granulomatosis (WG) — a rare systemic disease of unknown etiology. Histopathologically characterized by granulomatous necrotizing systemic vasculitis, most often involving the upper and lower airways with further lung damage. GW debut in most cases differs nonspecificity of clinical picture and the complexity of timely diagnosis, which leads to a delay of treatment and poor prognosis. Presents 2 cases GW caused considerable difficulties in diagnosis at an early stage of the disease.

Keywords: Wegener's granulomatosis, diagnostics.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — редкое системное заболевание неизвестной этиологии, гистопатологически характеризующееся гранулематозно-некротическим системным васкулитом, наиболее часто вовлекающим верхние и нижние дыхательные пути с дальнейшим поражением легких на какой-либо стадии заболевания у большинства пациентов. В патологический процесс могут быть вовлечены и другие органы и системы: почки, органы зрения, центральная нервная система и т.д. [1]. Первое описание ГВ относится к 1931 году. Н. Klinger и F. Wegener в 1936, 1939 гг. выделили заболевание как самостоятельный синдром с характерной триадой признаков: некротизирующий гранулематозный васкулит, гломерулонефрит, системный некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого калибра и венозного русла.

ГВ относится к числу относительно редких заболеваний, однако в последнее время отмечена тенденция к увеличению распространенности. ГВ могут возникать в любом возрасте, чаще в возрасте 25-55 лет, вдвое чаще у мужчин, чем у женщин. Распространенность ГВ в Европейских странах — 5 на 100000 населения [2]. Сложен вопрос и о причинах развития ГВ и первичных системных васкулитов в целом. В самом общем виде механизм возникновения ГВ, как и любого васкулита, объясняют иммунной дисфункцией, когда клетки иммунной системы организма и вырабатываемые ими агрессивные вещества начинают атаковать собственные ткани и органы. В свою очередь, такую аутоагрессию могут вызвать разные факторы. Большое значение имеют инфекции как острые, так и хронические.



В настоящее время ГВ рассматривают как системный васкулит с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра. Диагноз ГВ выставляется с использованием критериев Американского колледжа ревматологов, позволяющих отделить это заболевание от других форм васкулитов. Для постановки диагноза необходимо наличие у больного 2 признаков из 4: признаки поражения верхних дыхательных путей, язвы слизистой рта, наличие инфильтратов или полостей на рентгенографии легких, мочевого синдром в виде микрогематурии или эритроцитарных цилиндров, гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления стенок артерий или артериол или в периваскулярном пространстве в биоптате [3].

В основе ГВ лежит нарушение клеточного и гуморального иммунитета; формирование антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), развитие ДВС-синдрома, нарушение микроциркуляции. Образование ANCA – характерный признак ГВ, используемый для ранней диагностики ГВ, т.к. чувствительность и специфичность этого теста при ГВ превышают 70%. На основании этого факта ГВ относят к числу так называемых ANCA-васкулитов. Выделяют несколько подтипов ANCA, наиболее характерным для ГВ является выявление ANCA к миелопероксидазе и протеиназе-3. В дебюте заболевания самый частый признак — поражение верхних дыхательных путей. В развернутой стадии оно возникает у 90-94% больных и характеризуется упорным ринитом с гнойно-геморрагическим отделяемым, изъязвлением слизистой оболочки носа. Возможно формирование седловидной деформации носа за счет деструкции костных и хрящевых структур носа в ходе воспалительного процесса. Помимо ринита могут быть патологические изменения в трахее, придаточных пазухах носа, полости рта, гортани с последующим формированием гранулем. При объективном исследовании в полости носа слизистая оболочка резко отечна, гиперемирована, не сокращается под действием адреналина, дыхание через нос затруднено, как правило, имеются гнойные выделения из носа, носовые кровотечения, язвенные изменения слизистой оболочки [4].

Поражение легких наблюдается на различных стадиях заболевания у значительного числа (до 90%) пациентов, характеризуется образованием лёгочных инфильтратов, в 33% случаев сопровождается кровохарканьем [1]. Прогрессирование болезни и вовлечение в процесс бронхов, легких приводит к лихорадке, мучительному кашлю, кровохарканью, болям в грудной клетке, к одышке.

В зависимости от поражения почек выделяют генерализованную и ограниченную формы ГВ. В дебюте заболевания гломерулонефрит наблюдают у 11-18%, а в развернутой стадии — у 77-85% больных. Поражение почек, прежде всего, проявляется мочевым синдромом (гематурия, протеинурия, цилиндрурия). При отсутствии лечения у пациентов быстро (в среднем в течение 5 месяцев) развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), которая наиболее часто и становится причиной смерти. Даже на фоне адекватной терапии ХПН, требующая гемодиализа или пересадки почек, развивается более чем у 30% больных.

Поражение глаз возникает у 28-58% больных, у 6-8% — в дебюте болезни. У 8% больных поражение глаз приводит к слепоте [5]. Псевдоопухоль орбиты — один из характерных симптомов ГВ — необходимо дифференцировать с инфекционными заболеваниями, злокачественными и доброкачественными новообразованиями. Также у пациентов могут отмечаться суставной синдром (артралгии, мигрирующий полиартрит мелких и крупных суставов без деструкции — у 32-53% больных в дебюте и у 67-76% в процессе развития болезни), миалгии, лихорадка, похудание, поражение кожи (в виде пурпуры, папулезной, везикулезной сыпи), поражение нервной системы

(множественный мононеврит, реже дистальная, симметричная полинейропатия, наблюдаются у 22-50% больных), поражение сердца (миокардит, аритмии, перикардит, коронариит, способный привести к возникновению инфаркта миокарда, наблюдаются у 30% больных), а также геморрагический цистит, который может быть как следствием терапии циклофосфамидом, так и возникать в результате некротизирующего васкулита сосудов мочевого пузыря.

Больных также беспокоят неспецифические симптомы: головная боль, потеря аппетита, резко выраженная слабость и лихорадка (повышение температуры выше 38° С). Характерны изменения лабораторных показателей: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ. У 50-70% пациентов возможно выявить ANCA, являющиеся также и фактором неблагоприятного прогноза заболевания. Примерно у каждого второго пациента может быть обнаружен РФ, являющийся неспецифическим маркером активности ГВ. Уровень сывороточных Ig, как правило, в пределах нормы, повышение содержания ЦИК, гипокомплементемия, появление АТ к мембране клубочков не характерно [6].

Для классической картины гранулематоза Вегенера характерна триада признаков: поражение верхних дыхательных путей, легких и почек. Часто на первый план выступает симптоматика хронического риносинусита, но при этом проводимая противовоспалительная терапия, применяемая при острых ринитах и синуситах, не дает эффекта. Поэтому до уточнения клинического диагноза больные нередко обращаются к специалистам различного профиля. Только у 50% больных ГВ диагностируется в первые 3-6 месяцев от начала болезни, а у 7% это заболевание не диагностируется даже в течение 5-16 лет от появления первых клинических симптомов [7]. Решающее значение для постановки данного диагноза имеет биопсия.

Согласно литературным данным, летальность при ГВ в настоящее время остаётся высокой. Наиболее частые причины летальных исходов — интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования (рак мочевого пузыря). Это обуславливает необходимость своевременной диагностики заболевания с последующим ранним назначением агрессивной терапии до развития необратимого поражения жизненно важных органов. ГВ необходимо заподозрить у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (верхних дыхательных путей, легких, мочевого синдрома, сосудистая пурпура, множественный мононеврит). При адекватной терапии ГВ пятилетняя выживаемость составляет более 65 % [7].

Представляем 2 случая ГВ, вызвавшие значительные затруднения в диагностике, что привело к значительной задержке адекватной терапии у данных пациентов.

Пациент Б., мужчина, 31 года, заболел в октябре 2010 года, когда появился кашель, субфебрилитет, выставлен диагноз: правосторонняя пневмония, начата антибиотикотерапия с положительным эффектом, клинические проявления полностью не купировались, но их выраженность значительно уменьшилась. Тем не менее, кашель сохранялся, в марте 2011 года появились заложенность носа, кровянистые выделения из носа, по месту жительства получал антибактериальную терапию по поводу гайморита. Также проводилась пункция, санация гайморовых пазух - без существенного эффекта. В мае 2011 года вновь отмечал подъём температуры до субфебрильных цифр, появление ноющих болей в области обоих коленных суставов, не сопровождавшихся припухлостью, был направлен на госпитализацию в отделение пульмонологии РКБ для уточнения диагноза. На обзорной рентгенограмме органов грудной клет-



ки выявлены инфильтративные изменения в легких, при проведении рентгеновской компьютерной томографии выявлена инфильтрация легочной ткани, сферические тени в S6, S9. При обследовании выявлены нефротический синдром, снижение остроты зрения, диплопия. В анализе крови — лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, СОЭ - 38 мм/ч, ЦИК - 256 усл. ед, СРБ - 1248 мг/л, ревматоидный фактор -48 МЕ/мл, азотемия (мочевина — 16,6 ммоль/л, креатинин - 218 мкмоль/л). Впервые выявлено носительство ВГС. В анализе мочи — микрогематурия (эритроциты — свежие 18-20 в поле зрения), протеинурия (суточная — 2,07 г/л, общий белок- 57 г/л). При выявлении высокой азотемии был рекомендован перевод в отделение нефрологии РКБ для проведения дифференциальной диагностики почечной недостаточности. Исследован уровень антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) — обнаружен высокий титр. Проведена биопсия слизистой носа, в биоптате — некротический васкулит, сопровождающийся гранулематозным воспалением, очагами микроабсцессов.

Таким образом, у пациента отмечались поражение верхних дыхательных путей, легких, почек, суставной и астеновегетативный синдром.

На основании вышеуказанной клинической картины и результатов биопсии выставлен диагноз: ГВ, ANCA-ассоциированный, хроническое течение, высокой активности, генерализованная форма, с поражением легких (деструктивная пневмония правого легкого), ЛОР — органов (хроническое воспаление слизистой оболочки носа с элементами васкулита, явлениями обострения, микроабсцессами), почек (вторичный гломерулонефрит с нефритическим синдромом), суставов. Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсированный. Носительство ВГС.

Учитывая высокую клинико-лабораторную активность заболевания, проведена сочетанная пульс-терапия преднизолоном 1000 мг и циклофосфамидом 1000 мг № 4. На последующий прием был назначен метилпреднизолон внутрь в дозе 40 мг в сутки, циклофосфамид внутрь в дозе 400 мг в неделю (200 мг 1 раз в 3 дня). Отмечена выраженная положительная динамика. В течение последующих 6 месяцев наблюдения состояние пациента оставалось удовлетворительным. Полностью купировались признаки ринита. По данным контрольной компьютерной томографии отмечена положительная динамика легочного процесса в виде уменьшения толщины стенок и размеров полостей, отсутствия новых очаговых и инфильтративных образований. В настоящее время доза ГКС снижена до поддерживающей (преднизолон 10 мг в сутки внутрь), доза циклофосфамида 400 мг в нед. Переносимость проводимой терапии удовлетворительная, пациент вернулся к трудовой деятельности.

Пациентка К., 37 лет, больна с начала ноября 2010 года: на фоне полного здоровья стала отмечать повышение температуры до 37,7°C преимущественно во второй половине дня, к вечеру появлялись боли в горле, особенно при глотании, и стреляющие боли в области левого уха, для купирования которых принимала нимесулид с хорошим эффектом. В середине ноября 2010 года в связи с сохранением субфебрилитета, усилением выраженности болей обратилась к терапевту по месту жительства, рекомендовано дообследование. При контроле лабораторных показателей в общем анализе крови отмечалось повышение СОЭ до 35 мм/ч. Осмотрена отоларингологом: зев спокоен, барабанная перепонка слева несколько гиперемирована. В это же время отметила появление заложенности носа, снижение слуха на левое ухо. Консультирована физиотерапевтом, назначено УФО слизистой носа и области левого наружного уха. Приняла 4 процедуры, после чего отмечала повышение температуры тела до 38°C. Осмотрена сурдологом, рекомендовано проведение аудиограммы, госпитализация

в ЛОР-отделение по месту жительства с диагнозом «гнойный отит». Проведенная аудиограмма выявила наличие двухсторонней сенсоневральной тугоухости. В течение недели получала антибактериальную терапию, в связи с отсутствием эффекта проведена левосторонняя антростома. В течение нескольких дней после этого отмечалась положительная динамика, затем вновь отмечалось повышение СОЭ и температуры тела. В декабре 2010 переведена в ЛОР-отделение РКБ, в ходе госпитализации стала отмечать появление болей в правом коленном суставе, пастозность лица по утрам, ухудшение зрения на правый глаз, диплопию, птоз правого века, асимметрию лица. Осмотрена офтальмологом, состояние было расценено как ретробульбарный неврит, неврит лицевого нерва справа, частичная височная атрофия диска зрительного нерва справа, вторичная макулодистрофия правого глаза, лагофталм слева, частичная офтальмоплегия справа в анамнезе, правосторонняя квадрантная гемианопсия + периферическая скотома правого глаза в анамнезе. Назначены инъекции дексаметазона ретробульбарно, на фоне проводимой терапии температура тела нормализовалась, проведена ретомия сосцевидного отростка, выявлены гнойно-некротические изменения, заподозрен ГВ. Осмотрена ревматологом, рекомендовано дообследование, в ходе которого у пациентки выявлена ANCA-позитивность, проведена эндоскопическая двухсторонняя сфеноидотомия, взята биопсия слизистой, гистологическое исследование биоптата выявило очаги гранулематозного воспаления. Пациентка была переведена в отделение ревматологии с диагнозом: ГВ, ANCA-ассоциированный, высокой активности, генерализованная форма, с поражением ЛОР-органов (полипозный пансинусит, хронический риносинусит, состояние после эндоскопической сфеноидотомии, левосторонний хронический гнойный средний отит, состояние после антростома с полной эпидермизацией, обострение, двухсторонняя сенсоневральная тугоухость), глаз (лагофталм слева, частичная височная атрофия диска зрительного нерва справа, вторичная макулодистрофия правого глаза, состояние после ретробульбарного неврита, частичная офтальмоплегия справа в анамнезе, правосторонняя квадрантная гемианопсия + периферическая скотома правого глаза в анамнезе), ПНС (нейропатия лицевого нерва с выраженным парезом мимической мускулатуры), суставов.

Назначен метилпреднизолон 40 мг per os, пульс-терапия (циклофосфамид 1000 мг, преднизолон 100 мг). Одновременно с началом иммуносупрессивной терапии у пациентки развилась седловидная деформация носа, активность болезни после первых сеансов пульс-терапии сохранялась, что, вероятно, связано с относительно поздним началом агрессивного лечения. В течение 2011 года проведено 8 сеансов пульс-терапии метилпреднизолоном с циклофосфамидом с положительной динамикой, что позволило снизить дозу метилпреднизолона до 8 мг в сутки. В настоящее время получает также циклофосфан 200 мг в/м 1 раз в 7 дней, локальную терапию согласно рекомендациям отоларинголога и офтальмолога.

Таким образом, представленные наблюдения демонстрируют многоликость клинических дебютов ГВ, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное активное лечение, оказывающее значительное влияние на продолжительность и качество жизни пациентов. Диагностика этого тяжелого системного васкулита зачастую представляет определенные трудности. Позднее выявление и начало лечения повышает риск генерализации болезни и значительно ухудшает прогноз. В значительной степени дальнейшая судьба пациентов зависит от своевременности действий врача. В первом из описанных нами случаев благодаря агрессивной тактике удалось



предотвратить инвалидизацию пациента, он сумел вернуться к нормальной жизнедеятельности. Во втором случае у пациентки произошли значительные необратимые изменения, несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию, что связано с поздней диагностикой и началом лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allen S.D., Harvey C.J. Imaging of Wegener's granulomatosis // *The British Journal of Radiology*. — Vol. 80. — 2007. — P. 757-765.
2. Mohammad A.J., Jacobsson L.T., Westman K.W., Sturfelt G., Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // *Rheumatology (Oxford)*. — 2009. — Vol. 48, № 12. — P. 1560-5.
3. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A., Michel B.A., Hunder G.G., Arend W.P. et. al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // *Arthritis Rheum.* — 1990. — Vol. 33. — P. 1101-7.
4. Pagnoux C., Wolter N.E. Vasculitis of the upper airways // *Swiss. Med. Wkly.* — 2012. — Vol. 142.
5. Kubal A.A., Perez V.L. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 2010. — Vol. 36, № 3. — P. 573-86.
6. Erickson V.R., Hwang P.H. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* — 2007. — Vol. 15, № 3. — P. 170-6.
7. Khan A.R., Chapman, P.T., Stamp, L.K., Wells J.E. and O'Donnell J.L. Wegener's granulomatosis: treatment and survival characteristics in a high-prevalence southern hemisphere region // *Internal Medicine Journal*. — Vol. 42. — P. 23-26.