

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев, А.В. Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта / А.В. Ардашев, М.С. Рыбаченко // Кардиология. — 2009. — № 10. — С. 77—87.
2. Голицын, С.П. Мерцательная аритмия у больных с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта; электрофизиологические механизмы, диагностика, особенности течения / С.П. Голицын, С.Ф. Соколов, А.А. Гроссу, О.А. Мясников // Терапевтический архив. — 1983. — № 11. — С. 48—52.
3. Гроссу, А.Л. Радиочастотная катетерная абляция: методика, показания к проведению и клиническая эффективность при наджелудочковых тахикардиях / А.Л. Гроссу, С.Е. Цуркан // Кардиология. — 1997. — № 2. — С. 87—91.
4. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский. — СПб.: Фолиант, 2004. — 668 с.
5. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. — М., 2004. — 525 с.
4. Gallagher, J.J. Cardiac electrophysiology and arrhythmias / J.J. Gallagher. — Orlando, 1985. — 474 p.

© О.Н.Сигитова, Э.И.Бикмухамметова, А.Р.Богданова, 2010

УДК 616.13/.14-002.4

## ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА (клинический случай из практики)

**ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА СИГИТОВА**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей врачебной практики ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», главный эксперт-нефролог МЗ РТ (e-mail: osigit@rambler.ru)

**ЭЛЬВИРА ИРЕКОВНА БИКМУХАММЕТОВА**, врач общей практики Клинико-диагностического центра Авиастроительного района г. Казани

**АЛИНА РАСЫХОВНА БОГДАНОВА**, врач общей практики Клинико-диагностического центра Авиастроительного района г. Казани

**Реферат.** В последние десятилетия отмечается рост распространенности системных васкулитов. Гранулематоз Вегенера — некротизирующий васкулит сосудов мелкого и 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.

**Ключевые слова:** системные васкулиты, гранулематоз Вегенера, гломерулонефрит, антинейтрофильные антитела.

## WEGENERS GRANULEMATOSIS (clinical case in practice)

**O.N. SIGITOVA, E.I. BIKMOUKHAMMETOVA, A.R. BOGDANOVA**

**Abstract.** In the past decade the rise of systemic vasculitis. Wegener's granulomatosis — necrotizing vasculitis of small vessels and medium-sized 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.

**Key words:** systemic vasculitis, Wegener's granulomatosis, glomerulonephritis, antineutrophilic antibodies.

В последние десятилетия отмечается рост распространенности системных васкулитов (СВ). Однако именно среди этой категории пациентов до сих пор отмечается наибольшее число случаев расхождений диагнозов, особенно в начале заболеваний, поскольку СВ, как правило, дебютируют либо одним синдромом, либо неспецифическими проявлениями и протекают под маской других заболеваний со сходной симптоматикой, что требует проведения непростого алгоритма дифференциальной диагностики. Патогенетическое лечение в период диагностики не проводится, заболевание прогрессирует; возникают осложнения, иногда фатальные.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — системный васкулит артерий и вен среднего калибра, характеризующийся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек [1]. Впервые ГВ был описан в 1931 г. Н. Klinger (1936) и F. Wegener (1939) [5]. Болеют одинаково часто и мужчины и женщины в возрасте около 40 лет.

Этиология заболевания неизвестна. Среди возможных причин возникновения ГВ наиболее вероятными считают микробный или вирусный фактор [8]. Заболевание нередко возникает после ОРВИ, переохлаждения, вакцинации, антибиотикотерапии, но может развиваться и у совершенно здоровых людей [3, 7]. Вследствие пря-

мого воздействия этиологического фактора формируется чужеродный антиген или аутоантиген, которые вызывают клеточный или гуморальный иммунный ответ. Образуются циркулирующие иммунные комплексы с фиксацией их в стенке сосуда. Происходит активация компонента, который путем хемотаксиса действует на полиморфно-ядерные лейкоциты. Последние проникают в просвет сосуда, нарушают проницаемость сосудистой стенки, выделяют лизосомальные ферменты, что приводит к некрозу стенки сосуда, окклюзии просвета. Большое значение имеет реакция гиперчувствительности замедленного типа с формированием гранулем в стенках сосудов вследствие взаимодействия CD<sub>4</sub>-Т-клеток и макрофагов в ответ на неизвестный антиген. У большинства больных ГВ имеются антитела к цитоплазме нейтрофилов, преимущественно к протеазе-3 [9].

Заболевание, как правило, начинается с появления общих симптомов: лихорадки до 38—39°C, общей слабости, уменьшения массы тела, артралгий, миалгий; реже наблюдаются артриты крупных суставов. Для ГВ характерна триада симптомов: поражение верхних дыхательных путей, легких, почек.

Поражение верхних дыхательных путей (у 80—90% больных) проявляется язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани. Возникают упорный насморк с серозно-сукровичными выделениями, боль в области придаточных пазух, но-

совые кровотоечения, возможны перфорация носовой перегородки, деформация носа по типу седловидного, серозно-гнойный средний отит.

Поражение легких наблюдается у 80% больных. Вследствие поражения трахеи, крупных бронхов, бронхиол возникают кашель с гнойно-сукровичной мокротой, кровохаркание, одышка, нарушение бронхиальной проходимости с вентиляционной недостаточностью по обструктивному типу. Возможно развитие пневмонии со склонностью к распаду легочной ткани и образованию полостей в легких [2, 11].

У 30% больных развивается быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Поражение почек определяет прогноз заболевания. Первые клинические признаки — гематурия и протеинурия — появляются обычно через 2—5 мес от начала заболевания. Затем нарушается концентрационная функция почек. Поражение почек быстро прогрессирует с развитием почечной недостаточности, артериальная гипертензия отмечается не часто [6, 10].

У 40% пациентов появляется язвенно-некротическое поражение кожи и полиморфная сыпь. В 15% случаев — конъюнктивит, увеит, эписклерит, периорбитальная гранулема с экзофтальмом и потерей зрения вследствие ишемии зрительного нерва. Асимметричная полинейропатия наблюдается у 15% больных. Поражения других органов встречаются редко.

Диагностика заболевания весьма затруднительна [4]. Из лабораторных изменений в диагностике ГВ помогает обнаружение следующих изменений: повышенное СОЭ (до 70 мм/ч), легкая анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемия в основном за счет IgA, появление ревматоидного фактора; мочевого синдрома, свойственного гломерулонефриту (с преобладанием эритроцитурии). Изредка отмечаются эозинофилия и криоглобулинемия, обнаруживаются антиядерные антитела. Содержание компонентов комплемента обычно в норме или слегка повышено. Антитела к протеазе-3 — высокоспецифичный признак ГВ. Титр этих антител повышается за несколько недель или месяцев до обострения заболевания и снижается при достижении ремиссии. Решающая роль в диагностике ГВ отводится биопсии. Гистологическое исследование легких, почек, материала из носоглотки позволяет выявить некротические гранулемы, васкулит.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (1990) наличие у больного двух и более из четырех критериев, приведенных ниже, является подтверждением диагноза ГВ:

- эрозивно-некротическое воспаление в носу и ротоглотке;
- рентгенологические изменения (узлы, инфильтраты и полости в легких);
- гематурия, обнаруженная при анализе мочи;
- гранулематозное воспаление, выявленное при биопсии.

Мы приводим трудный для диагностики к л и н и ч е с к и й с л у ч а й заболевания гранулематозом Вегенера.

Больной П., 1956 г., работает кузнецом в горячем цеху (работа со сталью), курит по 1 пачке сигарет в день. С июня 2008 г. стала повышаться температура до 38°C, появились слизистые выделения из носа, боли в мышцах верхних и нижних конечностей и спины, слабость, снижение аппетита и массы тела до 10 кг за 2 мес. Сам пациент заболевание ни с чем не связывал. Обратился к участковому терапевту, который выставил предварительный диагноз ОРЗ, назначил арбидол и парацетамол.

После лечения в течение 7 дней улучшения не наступило. В августе к данным жалобам присоединилось кровохаркание, появились изменения в моче и отеки на ногах. С целью уточнения диагноза в сентябре 2008 г. был госпитализирован в терапевтическое отделение ЦРБ г. Нижнекамска.

При поступлении: жалобы сохранялись те же.

Из анамнеза жизни: наследственность не отягощена. Перенесенные заболевания: ОРЗ, аппендэктомия в 1993 г.

*Объективно:* состояние тяжелое. Температура 38°C. Рост 172 см, вес 72 кг, ИМТ 24. Телосложение нормостеническое. Кожа и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Передвигается с трудом из-за боли и слабости в нижних конечностях, пальпация мышц конечностей и спины болезненна. Перкуторный звук над легкими легочной. Дыхание жесткое, проводится по всем полям. ЧДД — 20 в мин. *Сердечно-сосудистая система:* АД 150/100, границы сердца в пределах нормы. Пищеварительная система без особенностей. *Мочевыделительная система:* почки не пальпируются, пальпация в проекции почек и мочевыводящих путей безболезненна, симптом Пастернацкого отрицательный. *Кровь:* СОЭ — до 60—70 мм/ч, гемоглобин — 117 г/л, лейкоформула без особенностей. *Моча:* протеинурия — 1,69‰, эритроцитурия — 5—6 в поле зрения. *Рентгенография органов грудной клетки:* усиление тяжести корней и бронхососудистого рисунка.

На основании симптомов: анамнез табакокурения, выраженное похудание, повышение СОЭ, снижение аппетита — заподозрено онкологическое заболевание. Проведен онкопоиск: ФГДС, ирригография, стерильная пункция, УЗИ органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки. Онкозаболеваний не выявлено.

Однако по результатам КТ органов грудной клетки выявлены изменения, не обнаруженные при рентгенографии легких: слева в верхней доле буллы диаметром до 2,7 см, плевродиафрагмальные шварты, дорзальная плевра уплотнена, с элементами кальциноза, апикально в S6 очаг диаметром 1,25 см с полостью 0,54 см, в S5 очаг диаметром 0,58 см. Справа в латеральных и медиальных синусах плевральные шварты. В S2 участок плотности до 20 ед. неправильной формы, с неровными нечеткими контурами, распадом 0,55×0,95 см, с утолщением прилегающей плевры.

*Заключение по данным КТ:* инфильтративный туберкулез S II справа и S VI слева в фазе распада. Анализ мокроты на ВК отрицательный.

В связи с подозрением на туберкулез легких больной с 10.09.08. переведен в Нижнекамский противотуберкулезный диспансер. Назначена терапия изониазидом, рифампицином, пиразиламидом и этамбутолом. На фоне проводимой терапии состояние продолжало ухудшаться: нарастали потеря веса, боли в мышцах; сохранялись фебрильная температура, анорексия, общая слабость, отеки на голенях, изменения в крови и моче.

В ноябре 2008 г. больной проконсультирован нефрологом. На основании признаков системности клинико-лабораторных проявлений: лихорадка, высокое СОЭ, похудание, боли в мышцах, общая слабость, сочетанное поражение легких и почек (в моче протеинурия, эритроцитурия — 15—20 в поле зрения; креатинин крови — 167 мкмоль/л) заподозрено СЗСТ: болезнь Вегенера? Микроскопический полиартериит? Назначен *ex uvantibus* преднизолон 20 мг в сут в течение 1 мес на фоне терапии



Рис. 1. Закрытие полостей распада

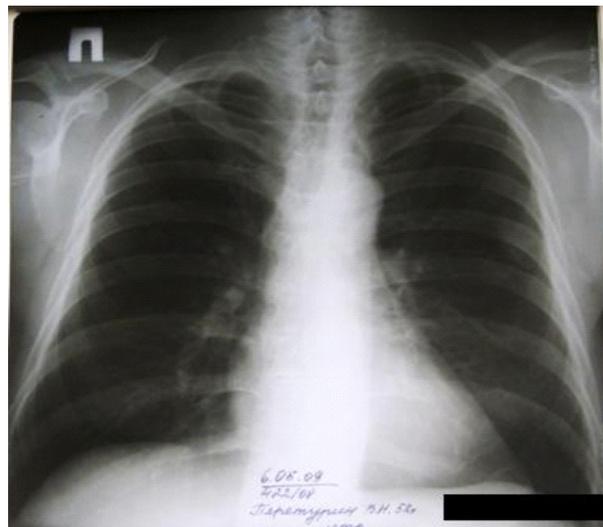


Рис. 2. МРТ органов грудной клетки

противотуберкулезными препаратами. На данной терапии в течение месяца температура нормализовалась, больной начал набирать вес, пастозность в нижних конечностях исчезла. Через 1 мес (декабрь 2008 г.) было рекомендовано увеличить дозу преднизолона до 40 мг в сут. Через 1 мес (январь 2009 г.) на фоне проводимой терапии произошло рассасывание инфильтративных изменений, закрытие полостей распада по данным Ro ОГК (рис. 1).

Больной повторно проконсультирован нефрологом и направлен в нефрологическое отделение РКБ для полного обследования и принятия решения о дальнейшей тактике лечения. На момент поступления (30 января 2009 г.) сохранялись жалобы на слабость, повышение СОЭ, изменения в моче.

**Объективно:** состояние удовлетворительное. Дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная системы без особенностей. **Кровь:** гемоглобин — 117 г/л, СОЭ — 30 мм/ч, холестерин — 9,75 ммоль/л, триглицериды — 3,65 ммоль/л, β-ЛП — 96,5 опт.ед., креатинин — 149 мкмоль/л, мочевины — 13,2 ммоль/л, мочевая кислота — 450 мкмоль/л. **Анализ мочи:** белок — 0,66%, эритроциты — 2—3 в поле зрения, осмотическая плотность утренней мочи — 1014. МРТ органов грудной клетки (рис. 2): легочная ткань без свежих очаговых инфильтративных изменений, эмфизематозная. Отмечается усиление бронхососудистого рисунка в прикорневой области и нижнебазальных отделах, в S2 справа определяется участок локального пневмофиброза. Слева на уровне сегментов нижней доли по заднебазальной поверхности плевральной полости определяется локальное утолщение плевры с участками ее обызвествления. Остальные органы грудной полости без изменений.

**Заключение:** РКТ-признаки эмфиземы легочной ткани, очагового пневмофиброза в S2 справа, утолщения и частичного обызвествления париетальной плевры слева.

Для исключения других СЗСТ (системная красная волчанка, микроскопический полиартериит, синдром Гудпасчера, синдром Черджа—Стросса, узелковый периартериит) проведены исследования: антитела к ДНК-тесту — отрицательный; антитела к антигенам базальной мембраны клубочков почек — отрицательный; волчаночные LE-клетки — отрицательный; антинейтрофильные цитоплазматические антитела — положительный. В протеинограмме — гипергаммаглобулинемия. Биопсия легких не проведена из-за отсутствия инфильтративных

изменений. Учитывая, что до госпитализации в нефрологическое отделение РКБ больной получал лечение преднизолоном в течение 3 мес, а также положительной динамики изменений в моче и снижения азотемии, биопсия почек с диагностической целью не проводилась.

**Клинический диагноз:** гранулематоз Вегенера, хроническое течение, активность III степени с поражением легких, почек. Вторичный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом, гипертоническая форма. Острая почечная недостаточность.

Проведено лечение: преднизолон 40 мг /сут внутрь; циклофосфан 400 мг в/в через день на 200,0 мл физраствора, эналаприл 5 мг 2 раза/сут, симвастатин 20 мг/сут.

При выписке через 45 дней: состояние удовлетворительное. **Кровь:** снижение СОЭ до 12—15 мм/ч, повышение гемоглобина до 144—150 г/л, мочевины — 7,7 ммоль/л, креатинин — 109 мкмоль/л (положительная динамика), холестерин — 6,5 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации — 71,5 мл/мин. **Моча:** снижение протеинурии до 0,495, отсутствие эритроцитов, сохранение гипостенурия.

Рекомендации при выписке: трудоустройство (смена места работы), отказ от курения, диета с ограничением поваренной соли, циклофосфан 400 мг в/м 1 раз в нед, снижение дозы преднизолона по 1,25 мг/нед до минимальной поддерживающей — 10 мг/сут, энап 5 мг 2 раза/сут, симвастатин 10 мг на ночь.

Таким образом, из данного примера видно, что на практике существуют трудности по диагностике системных васкулитов. Заподозрить заболевание помогают признаки системности клинических проявлений. При подозрении на гранулематоз Вегенера, но отсутствии возможности проведения биопсии тканей пораженных органов и серологической диагностики, следует помнить о критериях диагностики гранулематоза Вегенера по двум синдромам из четырех и/или терапии *ex uvantibus* преднизолоном. Необходимы также алгоритмы действий для обследования пациентов с подобными заболеваниями, что облегчит выявление данной патологии и улучшит прогноз жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов, И.Н. Справочник «2000 болезней от А до Я» / И.Н. Денисов, Ю.Л. Шевченко. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.

2. Мельянкин, А.В. Легочная форма гранулематоза Вегенера: КТ и рентгенологические признаки (клиническое наблюдение и обзор литературы) / А.В. Мельянкин // Медицинская визуализация. — 2002. — № 4. — С. 56—59.
3. Насонов, Е.Л. Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.И. Шилкина — Ярославль: Верхняя Волга. — 1999. — № 9. — С. 35—37.
4. Allen, N.B. Cyclosporin A therapy for Wegener's granulomatosis / N.B. Allen, D.S. Caldwell, J.R. Rice [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. — 1993. — Vol. 336. — P. 473—476.
5. Anderson, G. Wegener's Granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985 / G. Anderson, E.T. Coles, M. Crane [et al.] // Q. J. Med. — 1992. — Vol. 83 — P. 427—438.
6. Andrassy, K. De novo glomerulonephritis in patients during remission from Wegener's granulomatosis / K. Andrassy, R. Waldherr, A. Erb [et al.] // Clin. Nephrol. — 1992. — Vol. 38. — P. 295—298.
7. Briedigkeit, L. Prognostic factors in Wegener's granulomatosis / L. Briedigkeit, R. Kettritz, U. Gobel [et al.] // Postgrad. Med. J. — 1993. — Vol. 69. — P. 856—861.
8. Fauci, A.S. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years / A.S. Fauci, B.E. Haynes, P. Katz [et al.] // Ann. Int. Med. — 1983. — Vol. 98. — P. 76—85.
9. Gross, W.L. Pathogenesis of Wegener's granulomatosis / W.L. Gross, E. Csernok, A. Trabandt // Ann. Med. Int. — 1998. — Vol. 149. — P. 280—286.
10. Harper, S.L. Wegener's granulomatosis: The relationship Between Ocular and Systemic Disease / S.L. Harper, E. Letko, C.M. Samson [et al.] // J. Rheum. — 2001. — Vol. 28. — P. 1025—1032.
11. Oddis, C.V. Wegener's granulomatosis with delayed pulmonary and colonic involvement / C.V. Oddis, A.C. Schoolwerth // Abt. South. Med. J. — 1984. — Vol. 77. — P. 1589—1592.