

Особенности течения некротизирующего респираторного гранулематоза у девочки 13 лет

И.Е.Колтунов¹, М.Г.Кантемирова^{1,2},
В.А.Артамонова², Д.Ю.Овсянников^{1,2},
М.С.Савенкова³, Л.В.Груздева¹, М.Халед²,
Ю.Ю.Новикова², П.С.Рогаткин¹,
Л.Г.Кузьменко²
¹Морозовская ДГКБ
²РУДН
³РНИМУ им.Н.И.Пирогова, Москва

Гранулематоз Вегенера (ГВ) или некротизирующий гранулематозный васкулит – это АНЦА-ассоциированный системный васкулит, встречающийся в основном у взрослых. Выделяют две формы ГВ: локализованную, которая чаще развивается у детей, и генерализованную. При генерализованной форме поражение легких у детей встречается исключительно редко. В представленном клиническом примере особенностями течения ГВ являлись: развитие генерализованной формы заболевания у девочки 13 лет с поражением кожи и слизистых, гломерулонефритом и быстро прогрессирующий инфильтративно-деструктивный процесс в легких.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, системный васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, детский возраст, генерализованная форма, гломерулонефрит, инфильтративно-деструктивные изменения в легких.

Peculiarities of necrotizing respiratory granulomatous in the 13 year old girl

I.E.Koltunov¹, M.G.Kantemirova^{1,2},
V.A.Artamonova², D.Y.Ovsyannikov^{1,2},
M.S.Savenkova³, L.V. Gruzdeva¹, M.Haled²,
Y.Y.Novikova², P.S.Rogatkin¹, L.G. Kuzmenko²
¹Morozov Children City Hospital
²PFUR
³N.I.Pirogov RNRMU

Wegener's granulomatosis (WG) or necrotizing granulomatous vasculitis - is ANCA-associated systemic vasculitis, which occurs mostly in adults. There are two forms of WG: the localized one, which usually occurs in children, and the generalized one. The generalized form of lung disease in children is extremely rare. In

the illustrated example, clinical features of the flow WG were: a generalized form of the disease, the 13 year old girl with lesions of the skin and mucous membranes, rapidly progressive glomerulonephritis and infiltrative-destructive process in the lung.

Key words: Wegener's granulomatosis, systemic vasculitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, child age, generalized form, glomerulonephritis, infiltrative-destructive changes in the lungs.

Согласно модифицированной классификации васкулитов у детей (S.Ozen et.al., 2006) [1], некротизирующий респираторный гранулематоз, или Гранулематоз Вегенера (ГВ), относится к группе васкулитов преимущественно мелких сосудов (артерий и вен).

ГВ, наряду с микроскопическим полиартериитом, – это «АНЦА-ассоциированный васкулит». Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) выявляются у 89% больных и являются специфичным серологическим маркером данного васкулита. Заболевание характеризуется некротическим гранулематозом верхних и нижних дыхательных путей, глазной орбиты и гломерулонефритом [2, 3].

Пик заболеваемости ГВ приходится на 50–60 лет [4, 5]. В детском возрасте этот системный васкулит встречается редко, только 15% из заболевших лица моложе 19 лет [2]. У детей выделяют две клинические формы ГВ, различающиеся по наличию поражения почек: локализованную и генерализованную [2]. Риск развития генерализованной формы заболевания возрастает с увеличением возраста пациента [6]. При генерализованной форме наряду с гранулематозом дыхательных путей или глазной орбиты наблюдаются легочный, кожный, почечный синдромы. Однако вовлечение легких у детей в отличие от взрослых отмечается исключительно редко [2].

Приводим клиническое наблюдение течения ГВ у девочки К. 13 лет, поступившей в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу г. Москвы 04.01.2012 г. При поступлении основными жалобами были боли в суставах и повышение температуры до 38,7°C, ребенок был направлен на госпитализацию с диагнозом: реактивный артрит. Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от 6-й беременности, протекавшей без осложнений, 4-х родов (1-я и 2-я беременности – мед.аборт, 3-я, 4-я, 5-я – роды). Масса тела – 3200 г, рост – 52 см, по шкале Апгар – 8–9 баллов. Раннее развитие без особенностей. Приложена к груди в 1-е сутки, выписана из роддома на 5-е сутки. Физическое и психомоторное развитие по возрасту. Профилактические прививки проводились в соответствии с принятым календарем, реакции не было. Последняя проба Манту от 31.10.2011 г. – 7 мм. Перенесенные заболевания: в 2 года – сальмонеллез, в 4 года – ветряная оспа, ОРЗ 4–5 раз в год. Аллергических проявлений не было, семейный анамнез без особенностей.

Первые признаки заболевания отмечались с начала декабря 2011 г., когда появилась немотивированная слабость, вялость, снижение аппетита, боли в коленных суставах. Ухудшение состояния возникло в первых числах января 2012 г.: высокая лихорадка, сильные боли в суставах.

При поступлении в стационар состояние расценивалось как среднетяжелое. Отмечались интоксика-

Сведения об авторах:

Колтунов И.Е. – главный врач ГБУЗ города Москвы «Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы», д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации.

Кантемирова М.Г. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии РУДН.

Рис. 1 КТ грудной клетки от 11.01.12



Рис. 2. КТ грудной клетки (повторное)



ция, лихорадка – 38–39°C. Кожные покровы бледные, чистые. Носовое дыхание затруднено, зев умеренно гиперемирован. Отчетливой деформации суставов не выявлялось, имели место боли в покое и при физической нагрузке в коленных и левом лучезапястном суставах, движения в этих суставах болезненны, ограничены. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца в пределах нормы, тоны громкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформлен, окрашен. Мочеиспускание не нарушено. Менингеальных знаков нет.

При поступлении в крови отмечалась умеренная анемия (Hb – 106 г/л, эр. – $4,06 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз ($14,1 \times 10^9$), нейтрофилез (п/я нейтрофилы 1%, с/я – 89%), ускоренная СОЭ (24 мм/ч). В анализе мочи: протеинурия (белок – 0,126 г/л), микрогематурия (эритроциты – 3–5 в п/зр.). В сыворотке крови повышено содержание серомукоида (0,506 ед.), СРБ (0,114 г/л при норме – < 0,03 г/л).

В последующие дни состояние больной стало ухудшаться. Продолжала высоко лихорадить. Нарастали явления интоксикации: слабость, вялость, отсутствие аппетита. С 07.01 на коже отмечалось появление экссудативно-геморрагической сыпи. Элементы располагались на нижних конечностях, предплечьях, были размерами от 0,3–0,5 см до крупных сливных 1,5–3–4 см, некоторые с тенденцией к некрозу. С 09.01 – боль при глотании, жевании, открывании рта. На слизистой полости рта появилась язва размерами до 1,5 см, при контакте – кровоточит. Возникла отечность локтевых суставов, правой кисти и правого лучезапястного сустава, появились одышка, непродуктивный кашель, сильные боли в эпигастриальной области, разжиженный, темный стул.

Наросла анемия (Hb – 76 г/л эритроциты $3,0 \cdot 10^{12}$), лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом влево (26,1, п/я – 11%, с/я – 78%). В анализах мочи усилилась протеинурия (0,72 г/л), гематурия (эритроциты – 200–250 в п/зр.). В крови снизилось содержание общего белка (65 г/л), отмечалась диспротеинемия с повышением глобулиновых фракций (альбумины 42,3%, глобулины: α_1 – 10,5%, α_2 – 14,6%, β – 10,6%, γ – 22%), повысились показатели серомукоида (0,968 ед.), СРБ (0,189 г/л). Уровень мочевины и креатинина стал выше нормы (13,1 ммоль/л и 131 мкмоль/л соответственно).

Рентгенограмма коленных и лучезапястных суставов без патологии.

При рентгенографии органов грудной клетки на уровне переднего отрезка второго ребра в левом легком выявлена овальная тень неоднородной структуры с ровными контурами 3,0–2,3 см.

На серии КТ от 11.01.12 (рис. 1): с обеих сторон отмечается массивная очагово-сливная инфильтрация

легочной паренхимы, в сегментах S1-2, S6, S9, S10 левого легкого выявляются множественные отдельные фокусы снижения воздушности легочной ткани по типу матового стекла и участки консолидации.

Был заподозрен системный васкулит, в частности, гранулематоз Вегенера.

В процессе дифференциального диагноза были исключены следующие заболевания: туберкулез (ПЦР, исследование мокроты люминесцентным методом на микобактерии туберкулеза, проба Манту – отрицательные, девочка консультирована фтизиатром), онкогематологические заболевания (анализ спинномозговой жидкости, костномозгового пунтата подвздошной кости – без патологии, консультация гематолога), системная красная волчанка (анти-нуклеарный фактор, антитела к ДНК – отрицательные), аспергиллез (тест на определение галактоманана в сыворотке крови – 0,169 ед. при норме – < 0,5 ед.), сепсис.

Для подтверждения диагноза гранулематоза Вегенера кровь была направлена на исследование АНЦА (антинейтрофильных цитоплазматических антител). Их уровень оказался резко положительным (50 ед. при норме до 0,5 ед.).

За время пребывания в стационаре девочка получала комплексное лечение, включающее инфузионную, посиндромную, антибактериальную, противовоспалительную терапию, антиагреганты. В связи с прогрессирующей анемией (снижение уровня гемоглобина до 72 г/л) дважды проводилась гемотранфузия эритроцитарной массой в объеме 200 мл. Был назначен преднизолон в дозе 60 мг/сут, проводилось внутривенное введение человеческого иммуноглобулина (ВВИГ). На этом фоне состояние ребенка несколько улучшилось, снизилась температура до субфебрильных цифр, появился аппетит, исчезли боли в животе, суставах, эпителизировалась язва в полости рта, ушла сыпь.

С 21.01.2012 г. состояние ребенка стало вновь ухудшаться. Появилась одышка, боли в грудной клетке, кашель с прожилками крови в мокроте. Девочка жалуется на боли в ногах, narosли массивные отеки голеней и стоп.

При повторном проведении КТ грудной клетки (рис. 2) отмечена отрицательная динамика: появление новых очагов деструкции в левом легком, интерстициальный отек правого легкого.

По данным биохимического анализа, повысились показатели креатинина до 120 мкмоль/л, мочевины до 15 ммоль/л.

26.01.2012 г. ребенок консультирован профессором Г. А. Лыскиной в клинике детских болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова.

Клинический диагноз: Гранулематоз Вегенера, генерализованная форма.

Рекомендовано на фоне продолжения приема преднизолона 60 мг/сут начать пульс-терапию метилпреднизолоном, начиная с 500 мг, и циклофосфаном – 400 мг (1 или 2 раза в месяц). Дополнительно назначены интенсивная инфузионная терапия, антибиотики (ципрофлоксацин в/в), противогрибковые препараты (флуконазол), антикоагулянты (фраксипарин), ВВИГ, гипотензивные препараты (атенолол, эналаприл), диуретики (лазикс, верошпирон). В связи с наличием выраженной гипопротеинемии (общий белок 43 г/л) повторно переливался раствор альбумина.

На фоне проводимой терапии состояние стабилизировалось, но оставалось тяжелым. Не лихорадит, жалоб нет. Аппетит повышен. Медикаментозный синдром Кушинга. На коже подкожные кровоизлияния, стрии. Отеки несколько уменьшились, усиливаясь в вертикальном положении. В легких – при аускультации дыхание ослаблено в нижних отделах, хрипов не выявлено. Тоны – громкие, ритмичные. Артериальное давление – 140/90 мм рт. ст. Живот – мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез – адекватный. Стул – без патологических примесей.

При повторной КТ органов грудной клетки определяется исчезновение мелкоочаговых изменений в легких, а также уменьшение инфильтративных изменений в заднебазальных отделах обоих легких. В крови сохранялись воспалительные изменения (СОЭ – 40 мм/ч), однако снизилось содержание СРБ (0,06 г/л). В то же время в моче определялась протеинурия (0,63 г/л), гематурия (эритроциты покрывают почти все поле зрения). В биохимическом анализе: низкое содержание общего белка (43 г/л), высокие показатели мочевины и креатинина (16 ммоль/л и 145 мкмоль/л соответственно).

Учитывая генерализованную форму гранулематоза Вегенера у данного ребенка с наличием легочного и прогрессирующего почечного синдрома с явлениями почечной недостаточности, тяжести состоя-

ния, для дальнейшего лечения с использованием высокотехнологических методов терапии с применением биологических агентов больная была переведена в отделение детской ревматологии (руководитель профессор Е.И.Алексеева) Научного центра здоровья детей РАМН.

Клинический диагноз: Гранулематоз Вегенера, генерализованная форма. Язва слизистой оболочки полости рта. Кожный васкулит. Гранулематоз легких. Гломерулонефрит, нарушение фильтрационной и азотывделительной функции.

Таким образом, особенностью заболевания у данной пациентки была редкая для детского возраста генерализованная форма гранулематоза Вегенера, с развитием язвенно-некротических изменений слизистой полости рта, ярко выраженных кожного, почечного и быстро прогрессирующего легочного синдрома инфильтративно-деструктивного характера.

Литература

1. Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J. et al. EULAR/Pres endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann.Pharm.Dis. 2006; 65: 936–941.
2. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Finkielman J.D. et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. The American Journal of Medicine. 2007; 120: 7: 643: e9–e14.
4. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarthritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Rheum 2004; 51 (1): 92–99.
5. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. Arthritis Rheum. 2005; 53 (1): 93–99.
6. Aikusa J.D., R. Schneider R., Harvey E.A. et al. Clinical Features and Outcome of Pediatric Wegener's Granulomatosis Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). 2007; 57: 5: 15: 837–844.

Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на 2012 год Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации II полугодие 2012	
7 ноября	Ежегодная конференция «Сахарный диабет II типа и метаболический синдром» <i>Руководитель:</i> Профессор А.М.Мкртумян , заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» МЗиСР РФ
23 ноября	Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» <i>Руководители:</i> академик РАМН В.И.Покровский , главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В.Девяткин , главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента
19 декабря	Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения» <i>Руководители:</i> Профессор Б.А.Сидоренко , заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; профессор С.Н.Терещенко , руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗиСР РФ
Техническая поддержка – ООО «МедЗнания» 8(495)614-40-61, ф. 8(495)614-43-63	
Подробная программа – на сайте www.medq.ru	
Адрес проведения мероприятий: ул.Новый Арбат, 36/9	