

СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА С РАЗВИТИЕМ ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОТРЕБОВАВШЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Е.В. Царева¹, Т.В. Ярунина²,
Э.И. Тарасова²

¹Кафедра факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова,
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва;
²Терапевтическое отделение,
Городская клиническая больница
№ 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

Контакты: TsarevaElena@yandex.ru

Гранулематоз Вегенера — это системное некротизирующее гранулематозное воспаление, которое сопровождается васкулитом, обычно вовлекающим верхний респираторный тракт, легкие, почки [1]. Этиология заболевания неизвестна. Предполагается, что в развитии заболевания могут играть роль инфекционные агенты или неорганические химические вещества [2]. В последнее время наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости гранулематоза Вегенера: не менее чем с 5 случаев на миллион популяции до 1980 г. до 20 случаев на миллион [3]. Заболевание встречается во всех возрастных группах, пик приходится на средний возраст, соотношение мужчин и женщин составляет 3:2 [1]. Как правило, при гранулематозе Вегенера в патологический процесс вовлекаются различные органы. Классическая триада, включающая гранулематозное воспаление респираторного тракта (язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки носа, ротовой полости, множественные инфильтраты в легких и т.д.), системный васкулит и некротический гломерулонефрит, обычно позволяет предположить диагноз гранулематоза Вегенера. Но при атипичном проявлении, таком как субглоточный стеноз или псевдоопухоль орбиты, диагностировать заболевание трудно [2, 4, 5]. Мы представляем случай длительного течения гранулематоза Вегенера с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).

Описание случая

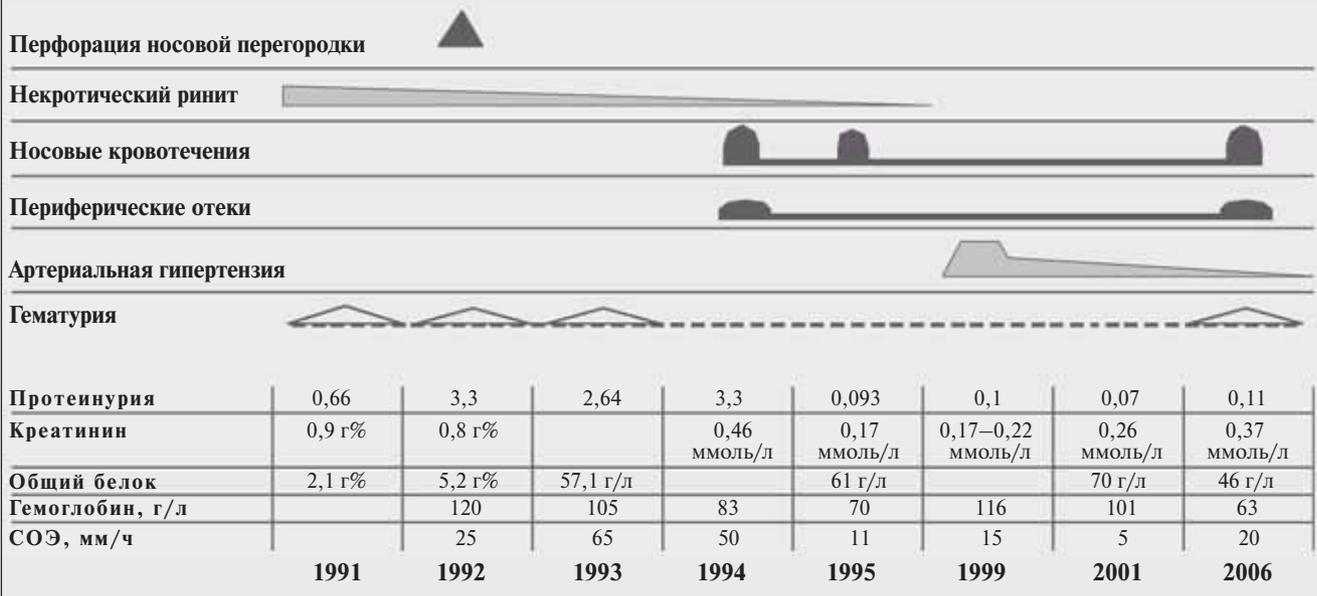
Женщина 43 лет была госпитализирована в клинику с жалобами на рецидивирующие носовые кровотечения, выраженную общую слабость, боли и отек левого голеностопного сустава.

Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдает гранулематозом Вегенера, который впервые диагностирован в 1992 г. в Клинике им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова. С 1981 г. (с 20 лет) отмечает частые носовые кровотечения, в 1985 г. произошла спонтанная перфорация носовой перегородки. В 1988 г. во время беременности на сроке 28 нед впервые была выявлена протеинурия (цифр не пом-

нит), отмечалось повышение артериального давления. В последующем больная не обследовалась. В ноябре 1991 г. — появление мочи бурого цвета, при обследовании диагностировали хронический гломерулонефрит. В доступных лабораторных анализах тех лет: СОЭ — 35 мм/ч, общий белок — 2,1 г%, альбумины — 2,84 г%, креатинин — 0,9 мг%, протеинурия — 0,66⁰/₁₀₀. Проводилась терапия ампициллином, курантилом. В январе 1992 г. амбулаторно обследовалась в Клинике им. Е.М. Тареева с жалобами на тянущие боли в пояснице. В лабораторных показателях отмечались лейкоцитоз, сдвиг формулы крови вправо, незначительное увеличение СОЭ; в биохимическом анализе крови выявлялись снижение общего количества белка, гипоальбуминемия, повышение уровня креатинина (0,8 мг%). В анализе мочи — протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия. Суточная протеинурия достигала 7,1 г. Проба Нечипоренко: лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия. Способность почек к осмотическому разведению и концентрированию мочи была сохранена. Скорость клубочковой фильтрации и показатель канальцевой реабсорбции в норме. При электрофорезе белков сыворотки выявлялась гипоальбуминемия. Иммунологический анализ: антитела к нативной ДНК — 0,8 ед., АНФ отрицательный, IgA — 300 мг%, IgM — 105 мг%, IgG — 800 мг%, комплемент — 34,5, латекс-тест — отрицательный, LE-клетки — не выявлены. На рентгенограмме органов грудной клетки легкие без очаговых и инфильтративных изменений. При экскреторной урографии был выявлен правосторонний нефроптоз, функция своевременная. В биоптате почки, представленном интермедиарной зоной, явления отека стромы, дистрофия эпителия канальцев, клубочки отсутствуют, амилоида нет. При биопсии слизистой носа выявлены участки некроза, пронизанные полиморфноядерными лейкоцитами, кровоизлияния. Осмотр ЛОР-врача: некротический ринит с перфорацией носовой перегородки.

Проведен консилиум с участием проф. И.Е. Тареевой: «на основании клинической картины забо-

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С 1991 ПО 2006 г.



левания — длительный гнойный насморк, перфорация носовой перегородки с развитием в дальнейшем поражения почек в виде нефротического синдрома с сопутствующей гематурией, наиболее вероятным представляется диагноз «гранулематоз Вегенера». Было начато лечение преднизолоном 30 мг/сут, циклофосфаном 100 мг/сут, курантилом 0,025 г по 9 таб/сут. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжения начатого лечения и контрольной госпитализацией в клинику через 6 мес. В указанные сроки в клинику больная не явилась.

Следующая госпитализация в июне 1993 г. в Клинический госпиталь ГУВД с диагнозом: левосторонняя нижнедолевая плевропневмония. Тогда же в анализах мочи отмечались протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия.

Следующее обращение за медицинской помощью — в октябре 1994 г. в нефрологическое отделение ГKB №52 в связи с появлением после переохлаждения массивных отеков голеней и стоп, одышки. При обследовании выявлены нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность (ХПН), анемия. При УЗИ почек отмечалось отсутствие дифференциации слоев почек. В связи с нарастанием азотемии (креатинин до 0,46 ммоль/л) больной было начато лечение программным гемодиализом. Выписана в относительно удовлетворительном состоянии на лечение амбулаторным гемодиализом, запланирована трансплантация почки.

04.12.1995 г. в НИИ трансплантологии и искусственных органов больной проведена аллотрансплантация почки слева. В раннем послеоперационном пери-

оде отмечалась олигурия, что потребовало проведения 7 сеансов гемодиализа. Имел место криз отторжения трансплантата, дважды купированный пульс-терапией метипредом (суммарно 1,5–2,0 г) под контролем повторных биопсий трансплантата. При выписке общее состояние больной относительно удовлетворительное, функция трансплантата почки удовлетворительная. Была рекомендована иммуносупрессивная терапия: неорал (циклоспорин А) 250 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут, метипред (метилпреднизолон) 16 мг/сут.

В 1999 г. дважды находилась на стационарном лечении в нефрологическом отделении ГKB №52 по поводу рецидива ХПН на фоне хронического криза отторжения (подтверждено пункционной биопсией). Во время первой госпитализации были выявлены HBsAg и антитела к HCV. В связи с повышением артериального давления к иммуносупрессивной терапии был добавлен ингибитор АПФ (эналаприл).

Последнее стационарное лечение в нефрологическом отделении ГKB № 52 в апреле 2001 г., куда больная была госпитализирована для повторной пункционной биопсии и возможной коррекции проводимой терапии. К сожалению, больная отказалась от биопсии. Терапия оставалась прежней: метипред 8 мг, циклоспорин А 300 мг, эналаприл 5 мг.

Клиническое течение заболевания представлено на схеме.

Настоящее ухудшение с февраля 2006 г., когда появилось рецидивирующее носовое кровотечение. Находилась на лечении в ЛОР-отделении ГKB № 6, откуда была выписана по собственному желанию. В конце февраля 2006 г. рецидив носового кровотечения, по поводу которого поступила в ЛОР-отделе-

Классификационные критерии гранулематоза Вегенера [5]

Критерий	Признаки
Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа
Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
Изменения в анализе мочи	Микрогематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи
Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве

ние ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, а затем переведена в терапевтическую клинику той же больницы.

Данные объективного осмотра и лабораторных анализов

При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, множественные петехии на коже голени и стоп, лицо одутловато. Отечность и болезненность при пальпации левого голеностопного сустава. Над легкими аускультативно везикулярное дыхание, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, ритм сердечных сокращений правильный, ЧСС 60 в 1 мин, АД 120/80 мм рт. ст. При пальпации живота болезненности не выявлялось, печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась.

В клиническом анализе крови выявлены: нормохромная анемия (гемоглобин – 63 г/л), снижение количества тромбоцитов до 159×10^9 /л, увеличение количества лейкоцитов до $10,0 \times 10^9$ /л, из них 10% – палочкоядерные нейтрофилы, 76% – сегментоядерные нейтрофилы, 11% – лимфоциты, 2% – моноциты; СОЭ – 20 мм/ч. В повторном анализе крови сохранялись анемия и повышение СОЭ до 24 мм/ч, остальные показатели в пределах нормы.

В анализе мочи относительная плотность 1005, белок $0,11^{100}$, лейкоциты 3–4 в поле зрения, эритроциты 8–10 в поле зрения. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня общего белка до 46,0 г/л, повышение уровня мочевины до 34,2 ммоль/л и креатинина до 0,366 ммоль/л, снижение сывороточного железа до 3,6 мкмоль/л. Были повышены концентрации С-реактивного белка – 192 мг/л, серомукоида – 234 ед. (норма до 150), ЦИК – 43 ед. (норма до 35).

Электрофорез белков: альбумины 46%, α_1 -глобулины – 6 отн.%, α_2 -глобулины – 8 отн.%, β -глобулины – 18 отн.%, γ -глобулины – 22 отн.%. Коагулограмма: АЧТВ – 35 с, этаноловый и в-нафтаоловый тест – отрицательные, фибриноген – 5,0 г/л. МНО – 1,33.

Данные инструментальных методов обследования

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений выявлено не было. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости

выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, размеры трансплантата не увеличены, контуры ровные. Чашечно-лоханочная система не расширена.

С учетом состоявшегося носового кровотечения и наличия системной воспалительной реакции начата гемостатическая терапия (дицинон 2,0 в/м 2 раза в сутки) и антибиотикотерапия (оксамп 4 г/сут). Продолжена терапия, проводившаяся на амбулаторном этапе: неорал 200 мг/сут, метипред 8 мг/сут, венофер (железо(III)-гидроксид сахарозный комплекс) 5,0 в/в струйно + рекомбинантный синтетический эритропоэтин (Рекормон®, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в/м 3 раза в неделю по 2000 МЕ. Кроме того, продолжена антигипертензивная и липидснижающая терапия: лозартан (лозап) 50 мг/сут, метопролол (эгилок) 50 мг/сут, фелодипин (фелодип) 5мг/сут, флувастатин (лескол) 20 мг/сут.

Течение заболевания в стационаре

На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось, рецидив носового кровотечения был лишь однократно. Уменьшился отек голеностопного сустава, боли в нем не возобновлялись. В лабораторных показателях несколько увеличился уровень гемоглобина – до 71 г/л, нормализовалось количество тромбоцитов. В биохимическом анализе крови: уровень креатинина снизился до 0,26 ммоль/л, мочевины – до 32,1 ммоль/л, увеличилось содержание сывороточного железа до 6,9 мкмоль/л. В относительно удовлетворительном состоянии выписана под наблюдение нефролога по месту жительства с рекомендацией повторного обращения в Клинику им. Е.М. Тареева для возможной коррекции лечения основного заболевания.

Обсуждение

Начало заболевания в представленном случае было достаточно типичным для гранулематоза Вегенера: поражение респираторного тракта (длительный некротический ринит, перфорация носовой перегородки), поражение почек (развитие гломерулонефрита с последующей ХПН). Классификационные критерии гранулематоза Вегенера, представленные в таблице, включают 4 признака: язвенно-некротический ринит и/или стоматит, гранулемы в лег-

ких при рентгенографии грудной клетки, изменения мочевого осадка в виде микрогематурии и картина гранулематозного васкулита при биопсии тканей и органов. Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92% [5].

Приблизительно у 80% пациентов с гранулематозом Вегенера развивается гломерулонефрит [4]. У больных гранулематозом Вегенера с преимущественным поражением почек первичный этап заболевания (т. е. гранулематоз верхних дыхательных путей и легких) обычно короткий, протекает относительно благоприятно и ведущей в клинической симптоматике является нефропатия [10]. Более чем у 40% больных гранулематозом Вегенера даже на фоне адекватной терапии развивается ХПН, требующая гемодиализа или пересадки почки [5], как в представленном случае.

Гранулематоз Вегенера характеризуется высокой смертностью больных. Прогноз до внедрения в клинику иммуносупрессивной терапии был крайне пессимистичным. Выживаемость составляла 8% в течение одного года. После терапии циклофосфамидом и кортикостероидами выживаемость пациентов увеличилась до 80% в течение 5–8 лет [6].

В представленном случае наблюдается длительное и относительно благоприятное течение заболевания. Возможны различные причины такого течения. Проведение иммуносупрессивной терапии после трансплатации почки позволило контролировать не только функцию трансплатата, но и аутоиммунный системный процесс, связанный с основным заболеванием. По данным литературы, циклоспорин может успешно применяться для поддержания ремиссии у пациентов с рецидивирующим течением гранулематоза Вегенера и поражением почек [7]. Также в обеспечении удовлетворительного качества жизни пациентки немаловажная роль принадлежит рекомбинантному эритропоэтину. Развитие анемии у больных ХПН связывают с тремя основными причинами: дефицитом эндогенного эритропоэтина, укорочением сроков жизни эритроцитов и присут-

ствием в циркуляции ингибиторов кроветворения (фуранкарбоксилловая кислота, ингибитор, синтезируемый моноцитами, и многие другие соединения) [8]. Помимо почек эритропоэтин, не отличающийся по строению и биологической активности, продуцируют также гепатоциты, интерстициальные клетки печени (Ito-клетки), макрофаги, однако суммарная доля этих внепочечных источников эритропоэтина не превышает 10–15% общей продукции. На фоне коррекции анемии под влиянием рекомбинантного эритропоэтина (Рекормон®, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) у больных улучшается клеточный метаболизм, нормализуются сон, память и другие когнитивные функции, улучшается состояние вегетативной и периферической нервной системы, активируется иммунитет, повышается доставка кислорода к миокарду, происходит регрессия изменений геометрии левого желудочка, повышается толерантность к физическим нагрузкам [8].

В последние годы идентифицированы факторы, снижающие эффективность эритропоэтина в лечении анемии, среди которых немаловажное значение имеют недостаточная доза диализа, абсолютный и функциональный дефицит железа, инфекции и воспаление. Каждый из перечисленных факторов может привести к существенному снижению уровня гемоглобина и необходимости увеличения дозы эритропоэтина до 100% [9]. Для быстрого пополнения запасов железа в организме и поддержания их на достаточном уровне, особенно в условиях повышенного потребления на фоне терапии, рекомендуется внутривенное введение препаратов железа [8]. Так, у нашей пациентки использовалась схема однократного введения препаратов железа и трехкратного внутривенного введения в неделю рекомбинантного эритропоэтина в неделю.

Таким образом, благодаря современному и комплексному подходу к лечению удается поддерживать удовлетворительное качество и длительность жизни пациентки с тяжелым вариантом генерализованного гранулематоза Вегенера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uppal S., Saravanappa N., Davis J.P. et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis misdiagnosed as malignancy. *BMJ* 2001;322:89–90.
2. Bacon P.A. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005;352:330–2.
3. Savage C.O., Harper L., Cockwell P. et al. ABC of arterial and vascular disease: vasculitis. *BMJ* 2000;320:1325–8.
4. Jennette J.C., Falk R.J. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512–23.
5. Насонов Е.Л., Баранов А.А.,

- Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, Верхняя Волга, 1999.
6. Westman K.W., Selga D., Isberg P.E. et al. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2926–33.
7. Haubitz M., Koch K.M., Brunkhorst R. Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated

- vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(8):2074–6.
8. Нефрология: Руководство для врачей. 2-е изд. Под ред. И.Е. Тареевой. М., Медицина, 2000.
9. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Диагностика и лечение нефрогенной анемии у больных на программном гемодиализе: многолетний опыт применения эпоэтина бета. *Клиницист* 2006;(2):47–53.
10. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М., Русский врач, 2001.