

**А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина,
М. С. Звоноренко**

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской терапии

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА У ВЗРОСЛЫХ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

УДК 616.72-002.77-085.31

Гранулематоз Вегенера – заболевание, характеризующееся некротизирующим гранулематозным воспалением мелких и средних сосудов с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек. Клинические проявления гранулематоза Вегенера разнообразны. Приведен клинический пример гранулематоза Вегенера с анализом типичных клинических проявлений заболевания, диагностических критериев и тактики лечения.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

A. R. Babayeva, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko

PROBLEMS OF DIAGNOSING WEGENER'S GRANULOMATOSIS IN ADULTS IN TODAY'S CLINICAL PRACTICE

Wegener's granulomatosis is the disease, which characterized by necrotizing vasculitis of small and middle-size vessels. Clinical presentations of Wegener's granulomatosis are various. A clinical case of Wegener's granulomatosis alongside with the analysis of the main clinical and laboratory findings was provided in this article.

Key words: Wegener's granulomatosis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies.

За последние десятилетия в мире отмечена тенденция к увеличению распространенности АНЦА-СВ (системных васкулитов, ассоциированных с наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител). Заболеваемость АНЦА-СВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения.

Пик заболеваемости приходится на 45–55 лет. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

АНЦА-СВ – некротизирующие васкулиты с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), при которых имеется гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР-3).

Группа АНЦА-СВ объединяет следующие заболевания [1–3]:

- микроскопический полиангиит (МПА);
- гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА);
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Строс (ЭГПА).

В основе всех нозологических форм АНЦА-СВ лежит системный некротизирующий васкулит, патогенетически связанный с АНЦА.

АНЦА – семейство антител, направленных против компонентов первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов.

При ГПА полиангиит сопровождается полиморфоно-клеточной гранулематозной воспалительной реакцией преимущественно в респираторных органах [3, 4].

Клиническая картина. Подострое начало – развитие клинической симптоматики в течение нескольких недель.

Поражение ЛОР-органов (90 %): одно- и двусторонний средний отит со снижением остроты слуха и возможностью развития глухоты, эрозивный и язвенно-некротический ринит с отхождением геморрагических корок из носа с неприятным гнилостным запахом, гайморит (реже – фронтит, этмоидит, сфеноидит).

Поражения легких (60–80 %): кашель, одышка, кровохарканье и боль в грудной клетке. Рентгенологически – инфильтраты в легких, внутри которых образуются полости распада, реже воспалительное поражение плевры (рис. 1).



Классификационные критерии гранулематоза Вегенера, принятые Американской коллегией ревматологов (1990)

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
Гранулематоз Вегенера	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 мочи	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
	<i>Наличие двух и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88 % и специфичностью 92 % [2]</i>	

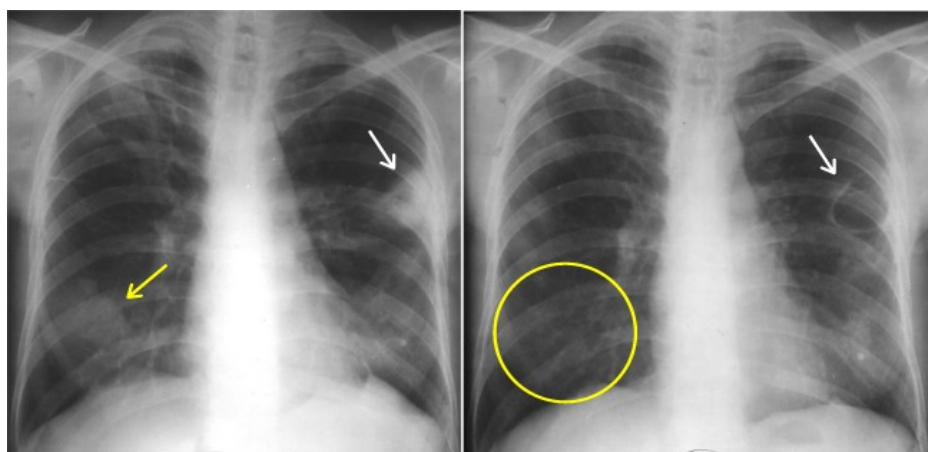


Рис. 1. Поражение легкого при гранулематозе Вегенера

Поражение почек (80 %): чаще латентный гломерулонефрит, возможно развитие быстро-прогрессирующего гломерулонефрита, острой почечной недостаточности и нефротического синдрома.

Поражения глаз (50 %): поражение органа зрения у каждого пятого больного ГПА приводит к слепоте. Для ГПА свойственно развитие псевдо-тумора орбиты (25 %) вследствие формирования периорбитальной гранулемы (рис. 2).

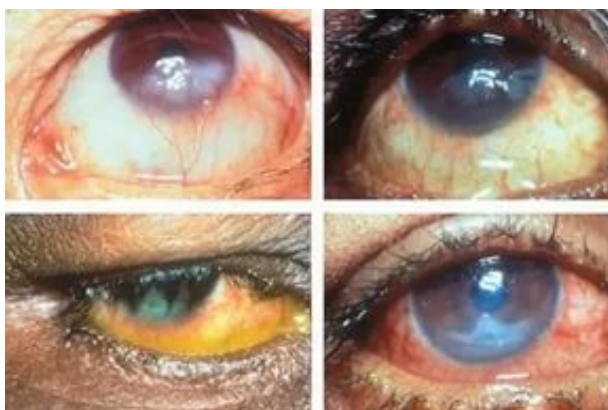


Рис. 2. Поражение глаз при гранулематозе Вегенера

Поражение суставов (60 %) – артралгии коленных, голеностопных, локтевых, плечевых суставов. В редких случаях возможно развитие синовитов, в том числе с симметричным поражением мелких суставов кистей и стоп; однако формирование стойких деформаций суставов не характерно.

Поражение кожи. При воспалительном поражении сосудов кожи формируется пурпура, представляющая собой плотные высыпания темно-фиолетового цвета, расположенные над пораженными сосудами, как правило, в области нижних конечностей (рис. 3).



Рис. 3. Пурпура при гранулематозе Вегенера

Поражение периферической нервной системы (25 %): полинейропатия или множественный неврит.

Поражение желудочно-кишечного тракта (20–25 %): ишемический энтерит и колит с возможным развитием желудочно-кишечного кровотечения, перфорации стенки кишки, кишечной непроходимости, позднего стеноза пораженного сегмента кишки.

Поражение сердца: безболевая ишемия миокарда, стенокардия и инфаркт миокарда, перикардит, миокардит, вальвулит с преимущественным поражением аортального клапана и развитием аортальной регургитации, а также нарушения ритма и проводимости [1–3].

Лабораторные и инструментальные данные

- *Общий анализ крови:* нормохромная анемия, тромбоцитоз, увеличение СОЭ.
- *Определение АНЦА.* Наибольшую клиническую значимость проявляют антитела со специфичностью к протеиназе-3 (ПР-3) и миелопероксидазе (МПО).
- *Общий анализ мочи:* микрогематурия, протеинурия.
- *Биохимический анализ крови:* увеличивается содержание γ -глобулина, появляется СРП, при поражении почек увеличивается содержание креатинина, мочевины, повышается содержание серомукоида, фибрина, гаптоглобина.

- *Иммунологические исследования крови:* определяются антигены HLA B7, B8, DR2, DQW7; нередко выявляются РФ, АНФ, снижено содержание комплемента; у 50–99 % больных обнаруживаются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (антитела к протеиназе-3 цитоплазмы).

- *Рентгенологическое исследование легких:* инфильтраты, часто с распадом и образованием полостей, редко – плеврит.

- *Биопсия пораженной слизистой оболочки носа или придаточных пазух, других патологически измененных тканей:* сочетание признаков некротизирующего васкулита и гранулематозного воспаления.

Общие принципы лечения АНЦА ассоциированных системных васкулитов

Основная цель фармакотерапии направлена на подавление иммуно-патологических реакций, лежащих в основе заболевания для достижения полной ремиссии АНЦА-СВ.

Лечение подразделяют на три этапа [3] :

- индукция ремиссии (короткий курс агрессивной терапии);
- поддержание ремиссии (длительная терапия иммуносупрессантами);
- лечение рецидивов.



Прогноз. 5-летняя выживаемость составляет более 75 %. Наиболее частыми причинами летальных исходов бывают интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность.

Сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования (рак мочевого пузыря).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Показать значимость своевременной диагностики гранулематоза Вегенера в клинической практике.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Приводим клинический пример пациентки с гранулематозом Вегенера, у которой установление диагноза и назначение терапии позволило достичь ремиссии заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка Х., 59 лет, обратилась в клинику кафедры факультетской терапии в июне 2015 г. с жалобами на общую слабость, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, на одышку, усиливающуюся при ходьбе, боли в мышцах верхних и нижних конечностей, отсутствие аппетита, снижение веса, увеличение в объеме правого глаза. Из анамнеза заболевания стало известно, что в конце ноября 2014 г. без видимой причины (женщина работает бухгалтером, социально-бытовые условия хорошие, эпидемиологический анамнез не отягощен) появилась субфебрильная температура, боли в плечевых суставах. К участковому терапевту обратилась в декабре 2014 г., когда появились одышка, кашель с небольшим количеством мокроты – устанавливался диагноз острой

респираторной вирусной инфекции, осложненной острым трахеобронхитом, назначались антибактериальные препараты, муколитики, на этом фоне пациентка отмечала незначительное улучшение. С января температура начала повышаться до фебрильных цифр, наметилось усиление болей в коленных, плечевых суставах, нарастание слабости, в связи с этим была направлена на дообследование к эндокринологу – проводилось обследование щитовидной железы – при ультразвуковом исследовании выявлены диффузные изменения щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит? (от 12.01.2015 г.), в анализах крови отмечено повышение антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) до 912 МЕ/мл, ТТГ – 7,75 мкМЕ/мл, Т4 – норма (от 13.01.2015 г.), в связи с чем пациентке был установлен диагноз хронического аутоиммунного тиреоидита, назначены глюкокортикостероиды (ГКС) в таблетках (преднизолон 5 мг – 5 таблеток в сутки), со слов больной, на фоне приема ГКС впервые (с ноября 2014 г.) отметила значительное улучшение состояния: нормализация температуры тела, уменьшение слабости, болей в суставах, параллельно с лечением проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование в амбулаторных условиях для исключения онкопатологии и системной инфекции. Дообследование желудочно-кишечного тракта включало ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, фиброгастроскопию, ректороманоскопию, ирригоскопию – обнаружены были диффузные изменения в поджелудочной железе (по данным УЗИ), смешанный гастрит, поверхностный проктосигмоидит. Пациентка была консультирована гинекологом, выполнено УЗИ органов малого таза, кольпоскопия – выявлена лейкоплакия шейки матки, УЗ-признаки миомы матки. Вирусные гепатиты и вирус иммунодефицита человека выявлены не были. Проводилось бактериологическое исследование крови и мочи – инфекционного агента не обнаружено. Данных за урогенитальную инфекцию также выявлено не было (исследование мазка методом полимеразной-цепной реакции из цервикального канала). При эхокардиографическом исследовании данных за инфекционный эндокардит не найдено. В общем анализе крови от 13.01.2015 г. отмечалось ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 67 мм/ч, обращало внимание повышение уровня С-реактивного протеина до 125 мг/мл (от 17.01.2015 г.) при норме до 5 мг/мл, уровень креатинфосфокиназы был в пределах нормы, в общем анализе мочи от 17.01.2015 г. – микрогематурия (эритроциты 18–20 в поле зрения), протеинурия. Учитывая

сохраняющийся кашель с небольшим количеством мокроты, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, повторно выполнена рентгенография органов грудной клетки 17.02.2015 г. – выявлены рентгенологические признаки хронического обструктивного бронхита, венозно-легочной гипертензии. Исследование функции внешнего дыхания от 29.01.2015 г. показало нарушение вентиляции легких по обструктивному типу.

На фоне терапии ГКС (по поводу аутоиммунного тиреоидита) – отмечалось не только клиническое улучшение, но и положительная динамика в анализах крови – снижение СОЭ до 14–34 мм/ч (конец января 2015 г.), уменьшение количества эритроцитов в анализах мочи. Однако пациентка в начале февраля вновь осматривается эндокринологом в другой клинике, и диагноз аутоиммунного тиреоидита ставится под сомнение, рекомендована постепенное снижение дозы ГКС и полная отмена. На этом фоне отмечается значительное ухудшение состояния, а именно – вновь появляется субфебрильная температура, усиливается кашель с мокротой слизистого характера, одышка, боли в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей, в конце марта 2015 г. выполняется компьютерная томография органов грудной клетки. Заключение: ***КТ-картина очаговоподобных изменений легких преимущественно справа требует морфологической верификации и динамического наблюдения. Нельзя исключить специфическое поражение верхней доли левого легкого. Выраженная бронхоэктатическая деформация нижних долей легких.***

Для исключения специфического поражения легких выполняется анализ мокроты на микобактерию туберкулеза методом ПЦР – отрицательно от 19.03.2015 г., выполняются проба Манту и Диаскин-тест – отрицательно, пациентка осматривается фтизиатром в начале апреля 2015 г. – данных за активный туберкулез не выявлено. Для исключения миеломной болезни выполняется рентгенография костей черепа и таза – данных за костную деструкцию не выявлено. В связи с наличием резко ускоренного СОЭ, сохраняющейся температурной реакцией пациентка направляется на консультацию к онкогематологу, проводится стерильная пункция, данных за гемобластоз не выявлено. В связи с нарастанием легочной симптоматики в середине июня повторно проводится КТ ОГК. Заключение: ***Выявленные КТ-изменения в большей степени соответствуют системному заболеванию соединительной ткани и системному васкулиту (болезнь Вегенера?), КТ-данные за онкопатологию сомнительны, однако полностью не исключаются.***

Учитывая появление справа экзофтальма, выполняется КТ орбиты правого глаза, выявляются признаки, характерные для системного васкулита.

Пациентка направляется на консультацию к ревматологу, после осмотра дополнительно назначается анализы крови для определения АНЦА и АНФ (табл. 1, 2):

Таблица 1

Тест MPO/PR3/GBM от 30.06.2015 г. (ФГБУ «НИИКиЭР» РАМН)

Антигены	Интенсив.	Класс
MPO	103	+++
PR 3	12	+
GBM	3	0
Co	113	+++

Таблица 2

Анализ крови от 30.06.2015 г.

Антинуклеарный фактор на HEp-2 (ANA-HEp-2) определением титра	1 : 320 (диф)
---	---------------

На основании клинической картины заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований устанавливается диагноз: **гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), ассоциированный с АНЦА, с поражением легких, почек (гломерулонефрит), глаз (псевдо-тумор орбиты справа), мышц, лихорадочным синдромом**, для дальнейшего лечения пациентка была направлена в клинику факультетской терапии на ревматологические койки.

При поступлении в клинику состояние средней степени тяжести, обусловлено дыхательной недостаточностью, лихорадочным синдромом. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Отмечается правосторонний экзофтальм, параорбитальный отек справа. Кожа влажная, чистая. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без видимой патологии. В легких – дыхание жесткое, сухие хрипы в нижних отделах справа. ЧДД 20. Границы относительной сердечной в норме, тоны приглушены, ритмичные. ЧСС 80 в мин. АД 120/70 мм рт. ст. Пульс 80 уд./мин, сердечные шумы не выявлены. Живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Печень не увеличена. Селезенка также не увеличена. Стул в норме. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Диурез в норме. В анализах крови при поступлении отмечалось ускорение СОЭ до 56 мм/ч, гематурия – до 40 эритроцитов в поле зрения в общем анализе мочи, протеинурия, увеличение С-реактивного протеина до 148, 1 мг/мл. Биохимический анализ крови (трансаминазы, уровень креатинина), коагулограмма были в пределах нормы). Пациентке бы назначена индукционная терапия –

метилпреднизолон в дозе 36 мг/сут. (9 таблеток по 4 мг), в комбинации с циклофосфамидом в дозе 50 мг/день – 1 неделя, учитывая хорошую переносимость в дозе 75 мг/сут., под контролем лабораторных показателей. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось: уменьшилась слабость, уменьшение уплотнения в области правого глаза, кашля не было, наблюдалась положительная динамика и лабораторных анализов. В удовлетворительном состоянии была выписана из отделения на открытом больничном листе для дальнейшего лечения и наблюдения в амбулаторных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что диагностика ГПВ в данном случае была затруднена ввиду редкости заболевания, полиорганности патологии, отсутствии специфических признаков в дебюте заболевания, что потребовало проведения дифференциального диагноза между онкопатологией, инфекционными заболеваниями, другими системными васкулитами. Раннее определение АНЦА повышает частоту диагностики ГПВ, а своевременное установление диагноза позволяет как можно раньше назначить терапию и избежать инвалидизации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова Т. В. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты / Т. В. Бекетова; под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Ревматология: учебное пособие / Под ред. проф. Н. А. Шостак. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.