

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.2-002.72-07-08

DOI: 10.12737/article_5a24d1a5e1f301.09080009

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ГРАНУЛЕМАТОЗОМ ВЕГЕНЕРА

В.В.Войцеховский¹, М.В.Погребная¹, Н.Д.Гоборов¹, О.П.Фомина², С.А.Горячева¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675027, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

Приведен краткий обзор литературы, посвященный особенностям клинической картины, диагностики и лечения гранулематоза Вегенера. Продемонстрировано клиническое наблюдение пациентки с гранулематозом Вегенера из личной практики авторов. Проводился сложный дифференциальный диагноз между пневмониями различной этиологии, туберкулезом, раком легкого и гранулематозным заболеванием. С учетом анамнеза и клинической картины заболевания (острого начала с лихорадкой, артралгиями, поражением слизистой носа и ротовой полости, легких, почек, синдрома Рейно, геморрагических высыпаний, дигитального васкулита), данных гистологического исследования материала трансбронхиальной биопсии ткани легкого, выставлен диагноз: гранулематоз Вегенера, генерализованная форма, с поражением верхних дыхательных путей, трахеобронхиального дерева, легких, сердца, почек, острое течение. Несмотря на адекватное лечение, заболевание прогрессировало с присоединением различных осложнений и был констатирован летальный исход.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, диагностика, лечение.

SUMMARY

CLINICAL OBSERVATION OF THE PATIENT WITH WEGENER'S GRANULOMATOSIS

V.V.Voytsekhovskiy¹, M.V.Pogrebnyaya¹, N.D.Goborov¹, O.P.Fomina², S.A.Goryacheva¹

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

A brief review of the literature is devoted to the peculiarities of the clinical picture, diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis. The clinical observation of the patient with Wegener's granulomatosis is made from the personal practice of the authors. A complex differential diagnosis was made between pneumonia of different etiology, tuberculosis, lung cancer and granulomatous disease. Taking into account anamnesis and clinical picture of the disease (acute onset with fever, arthralgia, nasal and oral mucosa damage, lungs, kidneys, Raynaud's syndrome, hemorrhagic eruptions, digital vasculitis), histological examination of transbronchial lung tissue biopsy material diagnosed: Wegener's granulomatosis, a generalized form, with the lesions of the upper respiratory tract, tracheobronchial tree, lungs, heart, kidneys, an acute course. Despite adequate treatment, the disease progressed with the addition of various complications, and a lethal outcome was ascertained.

Key words: Wegener's granulomatosis, diagnosis, treatment.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) – аутоиммунное грану-

лематозное воспаление стенок сосудов, захватывающее мелкие и средние кровеносные сосуды – капилляры, венулы, артериолы и артерии, с вовлечением верхних дыхательных путей, глаз, почек, легких и других органов [10, 11]. Относится к системным некротизирующим васкулитам.

Первое сообщение об этом заболевании принадлежит Н.Клингер. В 1939 г. F.Wegener детально описал синдром, включающий язвенно-некротические поражения верхних дыхательных путей и кожи, быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

Точных данных о распространенности ГВ в Российской Федерации нет [13]. В США распространенность ГВ в популяции составляет 25-60 случаев на 1 млн населения, заболеваемость – 3-12 случаев на 1 млн человек [16]. ГВ может быть диагностирован в любом возрасте, но чаще в 40-65 лет. Очень редко выявляется в детском возрасте [17]. Считается, что заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин [1]. В Европе ГВ несколько чаще выявляется у мужчин, чем у женщин 1,5:1 [21]. По данным С.В.Клименко [3] ГВ наблюдался в 1,6 раза чаще у женщин, чем у мужчин.

Причины развития этого злокачественного некротического васкулита до настоящего времени неизвестны. Выявлена генетическая предрасположенность пациентов, но роль наследственности в настоящее время не доказана. Придают значение развитию острой носоглоточной инфекции, длительному лечению антибиотиками, наличию очагов хронической инфекции. Роль инфекции бесспорна в качестве стимула рецидивов заболевания. Чаще всего они возникают при заражении пациента стафилококками, вирусами. Высказывается предположение, что существует сложное взаимодействие между факторами окружающей среды и организмом человека [4]. Повреждение тканей ассоциируется с активацией клеточных иммунных реакций и воспалительных процессов.

Важнейшим звеном патогенеза ГВ являются процессы, связанные с синтезом антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). АНЦА – это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь, с протеиназой-3 (эта разновидность антител выявляется при васкулите Вегенера чаще) и миелопероксидазой (при выявлении которой прогноз хуже) [18].

Протеиназа-3 и миелопероксидаза непосредственно связываются с нейтрофилами и моноцитами, циркулирующими в кровотоке. На мембранах последних локализованы рецепторы для связи с указанными иммуноглобулинами. Когда антитело связывается с рецептором, клетки становятся очень активными, они приобретают высокую протеолитическую активность. Данный факт обеспечивает воспаление и некротическую деструкцию сосудистой стенки. Эти процессы сопровождаются увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, поддерживают воспалительный процесс, вовлекая новые клеточные и гуморальные элементы.

Морфологический субстрат заболевания – гранулёмы, сопровождающиеся некрозом.

ГВ – тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание и без своевременно начатого лечения приводящее к смертельному исходу в течение 6-12 мес. [11]. Подразделяется на две формы: локальную и генерализованную. При локальной форме поражаются ЛОР органы (90% случаев) и глаза (15% случаев) с развитием ринита, назофарингита, синусита, евстахиита, отита, склерита, эписклерита, а также увеита [10, 11]. При генерализованной форме к вышеуказанным симптомам присоединяется поражение легких (80% случаев) в виде легочного гранулематозного васкулита, обычно заканчивающегося образованием легочных гранулём [10, 11]. Гранулёмы подвержены распаду с образованием каверн, что нередко сопровождается легочным кровотечением. У 2/3 пациентов наблюдается поражение почек в виде некротизирующего быстро прогрессирующего гломерулонефрита [10, 11]. Достаточно часто ГВ протекает с развитием кожного васкулита (у 40% пациентов) и поражения периферической нервной системы (15%) с развитием асимметричной полинейропатии [10, 11]. У 5% больных описан перикардит [10, 11]. Заболевание начинается с общей слабости, пониженного аппетита и похудания. В последующем присоединяются лихорадка, артралгии и миалгии. Иногда выявляют симптомы реактивных артритов.

Основной морфологический признак ГВ – гранулёмы, определяется только при гистологическом исследовании после биопсии пораженной ткани. Начальные изменения обнаруживаются в мелких артериях и венах. В результате последовательного чередования стадий отека, фибриноидного некроза в стенке сосуда и в окружающих тканях скапливаются гигантские многоядерные клетки. Они образуют особую структуру – гранулёму. ГВ характеризуется наличием васкулита малых и средних сосудов, «географическим» некрозом и гранулематозным воспалением, особенно дыхательных путей. Предполагается, что основу начального патологического поражения (гранулёмы) составляют клеточные иммунные процессы [1, 19].

Поражение глаз. При ГВ воспалительный процесс затрагивает в основном белочную и радужную оболочку глаз. Нередко развитие увеита, иридоциклита, эписклерита, склерита, приводящих к перфорации роговицы и слепоте. Возможно образование перiorбитальной гранулёмы и экзофтальма.

Поражение лёгких. В легких образуются гранулёмы, нередко распадающиеся, что приводит к кровохарканью и развитию дыхательной недостаточности. У 1/3 пациентов гранулёмы клинически ничем себя не проявляют [12]. Возможно развитие плеврита, аускультативно проявляющегося шумом трения плевры. Также может наблюдаться выпотной плеврит.

Гранулематозное воспаление альвеолярных капилляров и артериол легких приводит к развитию тяжелого легочного капиллярита. Развиваются инфильтраты, которые подвергаются деструкции с об-

разованием полостей, что способствует появлению кровохарканья и легочного кровотечения. Инфильтраты, которые могут расти и уменьшаться, часто вначале ошибочно принимают за пневмонию. При рентгенологическом исследовании наряду с инфильтратами может быть картина легочной диссеминации. Одностороннее выявление теней мелких узелков часто ошибочно интерпретируют как рак легкого. Как правило, отмечаются множественные узелки, расположенные билатерально и часто с наличием полости. Кроме того, установлено, что венозный тромбоз (в частности, тромбозы глубоких вен) и тромбоэмболии легочной артерии являются частым осложнением ГВ [1, 9]. Поэтому у пациентов с ГВ, предъявляющих жалобы на одышку, боль в груди или другие характерные симптомы, следует исключить тромбоэмболию легочной артерии [2, 9].

При определении степени поражения легких значительные преимущества имеют данные компьютерной томографии по сравнению с рентгенографией грудной клетки [2, 5]. Пациентам с подозрением на ГВ в числе основных исследований необходимо проведение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. При КТ у пациентов с ГВ выявляются различные изменения (за редким исключением прикорневых лимфоузлов и средостения), включая плевральный выпот и неспецифические инфильтраты. В легких, как правило, определяются множественные и двусторонние узелки и полости распада. Изменения часто располагаются на периферии легких и могут иметь клиновидную или округлую форму, что может быть ошибочно расценено как тромбоэмболия легочной артерии или злокачественное новообразование. [1].

Поражение верхних дыхательных путей, ротовой полости и органов слуха. Проявляется в виде упорного насморка с гнойно-геморрагическим отделяемым. В последующем развивается изъязвление слизистой оболочки. Возможна перфорация перегородки с развитием седловидной деформации носа (рис. 4). Помимо язвенно-некротического ринита возможно поражение трахеи, гортани, придаточных пазух носа, слуховых труб и ушей. Нередко возникновение язвенного стоматита.

Поражение нервной системы. Протекает в виде асимметричной полинейропатии.

Поражение кожи. Наблюдается кожный васкулит с язвенно-геморрагическими высыпаниями.

Поражение почек. Одной из излюбленных локализаций ГВ являются почечные клубочки. Гломерулонефрит проявляется гематурией и протеинурией, нередко имеет быстро прогрессирующее течение и приводит к быстро нарастающей почечной недостаточности. Быстро прогрессирующий нефрит является показанием к проведению биопсии почки. Поражение почек – третий главный признак ГВ, отмечаемый у 80-90% больных [7]. При этом в дебюте болезни симптомы почечной патологии присутствуют менее чем у 20% пациентов. В острую фазу заболевания размеры почек нормальные или несколько увеличены, их поверхность часто имеет

мелкие кровоизлияния; паренхима бледная, отечная. При аутопсии примерно в 20% случаев отмечают папиллярный некроз, который клинически не был диагностирован [7]. Для острой стадии ГВ характерна картина фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями. В наиболее тяжелых случаях отмечают поражение практически всех клубочков, в которых, как правило, выявляют сегментарный некроз, охватывающий отдельные капиллярные петли, хотя возможен и тотальный некроз клубочковых капилляров. Количество клубочков с полулуниями варьирует в зависимости от тяжести процесса от 10 до 100%. По характеру расположения в клубочке, полулуния могут быть сегментарными, занимающими менее 50% окружности капсулы, или циркулярными. У 15-50% больных ГВ с поражением почек, по данным разных авторов, в биоптатах обнаруживают гранулематозные полулуния, содержащие многочисленные эпителиоидные и гигантские клетки. У некоторых больных гранулематозные полулуния сочетаются с обычными клеточными. В хронической стадии патологического процесса отмечают сегментарный или диффузный гломерулосклероз, фиброзные полулуния. В связи с быстрой эволюцией морфологических изменений явления гломерулосклероза могут сосуществовать с активным гломерулитом [7].

Тубулоинтерстициальные изменения при ГВ у небольшого числа больных могут быть представлены типичными интерстициальными гранулемами. При аутопсийном исследовании примерно в 20% случаев выявляют васкулит восходящих *vasa recta* с развитием сосочкового некроза, который практически невозможно выявить при помощи чрескожной пункционной нефробиопсии и который, по-видимому, развивается чаще, чем диагностируется [8]. Хроническая стадия процесса характеризуется атрофией канальцев и фиброзом интерстиция. При иммуногистохимическом исследовании не обнаруживают депозитов иммуноглобулинов в сосудах и клубочках почек, что служит характерной особенностью малоиммунных васкулитов и гломерулонефрита, ассоциированных с наличием АНЦА [8].

Поражение оболочек сердца. Проявляется в виде различных видов перикардита. Поражение миокарда и эндокарда нехарактерно.

Диагностика. Критериями диагностики ГВ согласно Американской Коллегии Ревматологов являются: 1) воспаление носа и ротовой полости, развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа; 2) патологические изменения на рентгенограмме легких, наличие узелков, фиксированных инфильтратов или полостей распада; 3) изменение мочевого осадка – микрогематурия или эритроцитарные цилиндры; 4) гранулематозное воспаление при биопсии, гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления в пределах сосудистой стенки артерии или в периваскулярной или экстравазальной области (артерий или артериол) [16]. Необходимо наличие двух критериев

[16].

Исследование АНЦА. В настоящее время для выявления АНЦА широко используются методы иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа. В диагностике ГВ оба исследования являются взаимодополняющими и их рекомендуется применять при подозрении на это заболевание [2, 14]. Отрицательные тесты АНЦА не исключают диагноз ГВ. Однако следует учитывать, что до 10% пациентов с активным нелеченным генерализованным ГВ при тестировании на АНЦА могут иметь отрицательные результаты, а при ограниченном ГВ в 30% и более случаев АНЦА могут не определяться [2, 15].

Для окончательного подтверждения диагноза ГВ требуется биопсия пораженного органа. Среди органов, поражение которых обычно происходит при ГВ, наиболее часто проводят биопсию следующих тканей: легкие, почки и верхние дыхательные пути (нос или его пазухи). При ГВ зоны некроза тканей часто настолько обширны, что их иногда называют «географическим некрозом». При этом даже при наличии всех трех патологических признаков (гранулематозного воспаления, васкулита и некроза) диагноз ГВ требует тщательной интеграции с клинической симптоматикой, лабораторными и радиологическими данными. Далеко не во всех случаях ГВ результаты биопсии дают положительный результат. Это зависит от стадии болезни, предшествующей терапии и частого присоединения инфекции. Так, полная диагностическая триада при биопсии верхних дыхательных путей (носа, придаточных пазух носа и подвязочной области) определяется лишь в 15% случаев [13]. Однако биопсия верхних дыхательных путей, как правило, безопаснее, чем легких или почек. При типичной симптоматике ГВ отрицательные результаты гистологического исследования не опровергают клинического диагноза. Но даже выявление нескольких признаков триады при биопсии носа или синусов подтверждает диагноз ГВ только при условии наличия других признаков заболевания. При биопсии легкого у больных с ГВ патологический процесс представлен наиболее полно, что связано с забором большего количества ткани [13].

При ГВ некротизирующий васкулит характеризуется возможным вовлечением артерий, вен и капилляров с наличием или без признаков гранулемы. Некроз сосудов начинается со скопления нейтрофилов в стенке кровеносных сосудов (микроабсцессы), происходит перерождение тканей стенки сосуда с окружением из гистиоцитов. Слияние таких нейтрофильных микроабсцессов приводит к географическим некрозам. Однако результаты биопсии легкого далеко не всегда диагностически значимы, а тяжесть состояния больных может не позволить провести торакотомию; более показана трансбронхиальная биопсия с исследованием слизистой оболочки бронхов при их поражении [4]. Данные биопсии почки при ГВ являются неспецифичными (результаты могут быть подобны другим формам аутоиммунного гломерулонефрита). Обычно наблюдается некротизирующий гломерулит или гломерулонеф-

рит. Описаны случаи капиллярного некроза [20]. Пятилетняя выживаемость 18 больных ГВ с быстро прогрессирующим гломерулонефритом составила 67% [6].

Терапия. Комбинированная терапия системными глюкокортикоидами (СГК) и циклофосфамидом – основа лечения ГВ. Стандартная терапия основана на пероральном приеме циклофосфамида (2-3 мг/кг/сут) в сочетании с преднизолоном (1 мг/кг/сут). Лечение СГК в этой дозе продолжают до развития иммуносупрессивного эффекта цитостатика (около 4 недель), затем дозу преднизолона постепенно снижают (по 5 мг каждые 2 недели) или переводят больного на альтернирующий прием препарата (60 мг через день). Длительность такой терапии СГК зависит от индивидуального ответа пациента на нее.

У больных с быстро прогрессирующим заболеванием начальная доза цитостатика составляет не менее 3-5 мг/кг/сут. Одновременно назначаются СГК (2-15 мг/кг/сут). Такое лечение проводится в течение нескольких дней с последующим переводом больного на стандартный режим терапии.

Эффективной является ежемесячная пульс-терапия циклофосфамидом, особенно в течение первых месяцев от начала заболевания.

В последнее время для лечения больных ГВ без угрожающих для их жизни осложнений используют метотрексат (0,15-0,3 мг/кг/нед) в сочетании с высокими дозами преднизолона (1 мг/кг/сут). Низкие дозы метотрексата (0,3 мг/кг в/в 1 раз в нед) во многих случаях позволяют эффективно поддерживать индуцированную циклофосфамидом ремиссию у больных ГВ, но не могут использоваться в качестве основного метода лечения у пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания.

В последние годы для лечения ГВ используют ритуксимаб [11].

При субглоточном стенозе гортани развитие угрожающих жизни осложнений может потребовать экстренной трахеотомии или плановой хирургической коррекции в сочетании с местным введением глюкокортикоидов. Развитие острой дыхательной недостаточности на фоне диффузных альвеолярных геморрагий может потребовать искусственной вентиляции легких.

Учитывая значительную редкость заболевания, приводим клиническое наблюдение из личной практики авторов.

Больная Б., 1960 г.р. поступила в пульмонологическое отделение Амурской областной клинической больницы (АОКБ). Жалобы при поступлении: на выраженную слабость, повышение температуры тела до 39°C, кашель с мокротой слизистого характера, боли в горле и грудной клетке, усиливающиеся при кашле, одышку при незначительной физической нагрузке. Считает себя больной с июня 2010 г., когда стали беспокоить заложенность носа, боли в левой половине лица, глазах, отмечалось повышение температуры тела до 38°C. В июле 2010 г. была госпитализирована в гинекологическое отделение го-

родской больницы, где проведено диагностическое выскабливание и рекомендовано оперативное лечение по поводу миомы матки. Операция была отсрочена в связи с нарушением сердечного ритма (экстрасистолия). Жалобы со стороны ЛОР-органов и лихорадка сохранялись. Получала лечение по поводу нарушения ритма в кардиохирургическом центре, ритм восстановился, но сохранялись боли в области лица, носа и лихорадка до 38°C. Амбулаторно лечилась у ЛОР-врача, неоднократно проводились пункции гайморовых пазух, сопровождающиеся носовыми кровотечениями. В августе 2010 г. лечилась в ЛОР-отделении с диагнозом «хронический гайморит». Получала антибиотики, физиолечение. Отмечалось незначительное улучшение, уменьшились боли в области носа и лица, временно нормализовалась температура.

В октябре 2010 г. после сильного переохлаждения повысилась температура тела, появились озноб, сухой кашель. Лечилась самостоятельно, принимала парацетамол, аспирин, но температура не снижалась, появились боли в горле и грудной клетке, кашель с мокротой слизистого характера, одышка при незначительной физической нагрузке, выраженная слабость. Самостоятельно обратилась в ЦРБ Ивановского района, где после рентгенографии органов грудной клетки был выставлен диагноз «двусторонняя пневмония», назначены антибиотики пенициллинового ряда, аминогликозиды. На фоне лечения состояние не улучшалось, и в ноябре 2010 г. больная была госпитализирована в пульмонологическое отделение АОКБ в крайне тяжелом состоянии (наблюдались выраженная слабость, снижение массы тела, гектическая лихорадка, кровохарканье, одышка до 26 дыханий в минуту). При осмотре: бледность кожного покрова, единичные подкожные кровоизлияния в области предплечий, правой ягодицы, пастозность голеней, стоп. В легких дыхание везикулярное, слева под ключицей – бронхиальное, хрипов нет. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы, тоны сердца ритмичные, ЧСС 114 уд/мин., АД 130 и 80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, нижний край печени не выступает из-под реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 77 г/л, эритроциты – $2,68 \times 10^{12}$ /л, СОЭ – 30 мм/час, лейкоциты – $16,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 72%, эозинофилы – 12%, лимфоциты – 8%, моноциты – 7%, тромбоциты – 540×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,0 ммоль/л, билирубин общий – 8,6 мкм/л, непрямо – 7,0 мкм/л, прямо – 1,4 мкм/л, АЛАТ – 2,8, АСАТ – 9,5, мочевины – 3,2 ммоль/л, креатинин – 135 ммоль/л, сиаловые кислоты – 160, церулоплазмин – 183, тимоловая проба – 1,0, холестерин – 5,5 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 160, фибриноген – 4652 г/л, ПТИ – 100%. Общий анализ мочи: белок – 1275 г/л, сахар – нет, эритроциты – много, лейкоциты – до 15 в поле зрения. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 16200, эритроциты –

125100.

Посев крови на гемокультуру (трехкратно) – стерильная. Общий анализ мокроты: характер – слизистый, вязкая, плоский эпителий – сплошь, КУМ (трехкратно) – не обнаружены. Посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам: пневмококк $\times 10^8$, клебсиелла $\times 10^8$, чувствительные к пеницилинам, цефалоспорином, аминогликозидам.

ЭКГ: Синусовая тахикардия, 100 уд. в мин., эл. ось расположена горизонтально, повышена нагрузка на правый желудочек.

На рентгенограмме органов грудной клетки: справа, на фоне диффузного усиления легочного рисунка, в средних и нижних отделах определяются мелкоочаговые множественные тени, сливающиеся между собой; снижена пневматизация легочной ткани нижних отделов левого легкого за счет инфильтрации, корни легких расширены (рис. 1).

При КТ (кроме изменений, выявленных на рентгенограммах) – признаки шаровидного инфильтрата нижней доли (S10) левого легкого с явлениями распада, как проявление основного заболевания (рис. 2).

Учитывая, что у пациентки уже с сентября 2010 г. наблюдались изменения в легких при отсутствии выраженных клинических проявлений, больная была осмотрена фтизиатром. Резистентность к антибактериальной терапии позволила заподозрить в данном случае туберкулез легких, в связи с чем пациентка была переведена в областной противотуберкулезный диспансер для проведения терапии *ex juvantibus*. На фоне лечения противотуберкулезными препаратами положительной динамики не отмечалось, состояние больной прогрессивно ухудшалось, появились боли в коленных суставах, дистальных фалангах пальцев кистей рук, цианотичная окраска ногтевой фаланги III пальца правой кисти и II-III – левой, рентгенологически – отрицательная динамика, увеличение инфильтрации легочной ткани. Заключение КЭК: по клинико-лабораторным, рентгенологическим данным – активного туберкулеза легких нет.

Больная вновь переведена в пульмонологическое отделение АОКБ. При бронхоскопии: слизистая трахеи и всех бронхов гиперемирована, истончена, с участками изъязвлений; на слизистой, в основном, правых бронхов, мелкобугристые образования, покрытые фибрином, с гнойным налетом; заключение: язвенный эндобронхит, преимущественно справа, ИВ II ст. По данным трансbronхиальной браш-биопсии выявлены клетки, подозрительные на низкодифференцированный рак.

Однако клиническая картина заболевания с его полисиндромностью, вовлечением в патологический процесс многих систем организма, не укладывалась в данный диагноз, в связи с чем была проведена повторная трансbronхиальная биопсия. Гистологическое исследование биоптата: на фоне некротических масс, увеличенного количества лимфоцитов имеется выраженная пролиферация цилиндрического эпителия, большая часть клеток изменена, обнаружена поли-

морфноклеточная гранулёма с многоядерными гигантскими клетками.

ЭхоКГ: Камеры сердца не расширены, сократительная способность миокарда сохранена, небольшое количество свободной жидкости в полости перикарда.

УЗИ: размеры печени в пределах нормы, дополнительных образований в паренхиме не выявлено, структурные изменения поджелудочной железы, в левой плевральной полости – свободная жидкость.

Учитывая жалобы на боли в горле и полости носа, пациентка осмотрена ЛОР-врачом, на поверхности языка, задней стенке глотки, носовой перегородки отмечены язвенно-некротические участки с кровоточивостью.

Консультация офтальмолога: глазное дно – диск зрительного нерва бледно-розового цвета, границы четкие, соотношение сосудов сохранено, очаговых изменений нет. *УЗИ* орбит: структура ретробульбарной клетчатки неоднородная, больше справа, дополнительных образований нет.

С учетом анамнеза и клинической картины заболевания, остро начала с лихорадкой, артралгиями, поражения слизистой носа и ротовой полости, легких, почек, синдрома Рейно, геморрагических высыпаний, дигитального васкулита, данных гистологического исследования материала трансbronхиальной биопсии ткани легкого выставлен диагноз: Гранулематоз Вегенера, генерализованная форма, с поражением верхних дыхательных путей, трахеобронхиального дерева, легких, сердца, почек, острое течение. Вторичная двусторонняя пневмония, ДН II-III ст.

Назначено лечение: преднизолон – 60 мг/сут. *per os*, 90 мг – в/в №5, циклофосфан – 200 мг/сут в/в, ципрофлоксацин – 400 мг/сут в/в, пентоксифиллин – 5,0 в/в, панангин – 10,0 в/в, дезинтоксикационная и другая симптоматическая терапия. В стационаре у пациентки развилась клиника сухой гангрены концевой фаланги IV пальца правой кисти (рис. 3), в связи с чем была произведена экзартикуляция фаланги. В дальнейшем, на фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, уменьшились одышка, кашель, боли в грудной клетке, нормализовалась температура тела, улучшилось общее самочувствие.

В клиническом анализе крови нормализовались показатели гемоглобина, эритроцитов, уменьшились СОЭ и лейкоцитоз, в анализах мочи снизилась протеинурия до 50 г/л. Отмечена также положительная динамика при бронхоскопии, рентгенологическая динамика – в виде уменьшения инфильтрации легочной ткани, количества жидкости в плевральной полости. В связи с улучшением состояния больная была выписана из стационара с дальнейшим лечением по месту жительства, рекомендована доза преднизолона – 60 мг в сутки, с последующим снижением до поддерживающей, циклофосфан – 200 мг 2 раза в неделю.

В течение последующего времени больная наблюдалась ревматологом АОКП, терапевтом по месту жительства, находилась на плановом лечении в ревматологическом отделении АОКБ. Получала поддер-

живающую дозу циклофосфана 200 мг 1 раз в 2 недели, затем – 1 раз в месяц, преднизолон в дозе 5 мг/сут. Получала также нестероидные противовоспалительные препараты, препараты кальция, калия – курсами, симптоматическую терапию. На фоне проводимого лечения отмечалась непродолжительная временная положительная динамика. Однако в дальнейшем гранулематозный процесс рецидивировал. Со временем сформировалась седловидная деформация носовой перегородки (рис. 4).

В дальнейшем присоединился двусторонний экссудативный плеврит. Анализ плевральной жидкости: геморрагического характера, мутная, уд. вес – 1016, белок 1,65%, проба Ривальта положительная; цитологическое исследование: в мазках на фоне эритроцитов определяется большое количество лимфоцитов – 98%.

В феврале 2012 г. в связи с появлением одышки при незначительной физической нагрузке, сердцебиения, повышения температуры тела до 38-39°C, больная была госпитализирована в ревматологическое отделение АОКБ, где при проведении рентгенографии, эхокардиографии был выявлен выпот в полости перикарда (60-70 мл). В анализе крови: анемия, лейкоцитоз, эозинофилия (25%), увеличение СОЭ, увеличение АСАТ. В анализах мочи - протеинурия, гематурия. В связи с этим было решено увеличить дозу циклофосфана до 200 мг через день, преднизолона – до 30 мг в сутки. К лечению был присоединен ритуксимаб. В начале 2012 г. появились боли в правом тазобедренном суставе, усиливающиеся вечером, повышение АД до 140 и 100 мм рт. ст. Рентгенограмма тазобедренных суставов: умеренное сужение суставной щели в правом тазобедренном суставе, ступенчатость контуров головки и нижнего отдела суставной впадины, в головке бедренной кости справа – участки просветления размерами до 11 мм. Заключение: рентгенологические признаки асептического некроза головки правой бедренной кости. Двусторонний коксартроз II ст. Консультирована ортопедом: Асептический некроз головки бедренной кости справа. Двусторонний коксартроз, R- II ст., НФС II. Оперативное лечение не показано.

Заболевание прогрессировало, присоединялись новые осложнения ГВ. В 2012 г. диагноз звучал так: Гранулематоз Вегенера, активность III степени, генерализованная форма, с поражением верхних дыхательных путей (атрофический ринит, в слизистой носа гранулематозное воспаление, поражение носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, рецидивирующие носовые кровотечения), глаз (двусторонний экзофтальм), сердца (перикардит), печени (гранулематозный процесс), легких (прогрессирующий гранулематозный процесс в обоих легких с формированием инфильтратов и образованием очагов деструкции и полостей распада, двусторонний плеврит), слизистой полости рта (генерализованный катаральный гингивит), околоушных желёз (двусторонний паротит), суставов и

костной ткани (сухая гангрена концевой фаланги IV пальца правой кисти, олигоартрит, асептический некроз головки бедренной кости), почек (прогрессирующий гломерулонефрит). Осложнения: Хроническая почечная недостаточность; анемия хронического заболевания, тяжелой степени.



Рис. 1. Больная Б., гранулематоз Вегенера. Обзорная рентгенограмма. Справа легочный рисунок диффузно усилен, в средних и нижних отделах определяются мелкоочаговые множественные тени, сливающиеся между собой. В нижних отделах левого легкого снижена пневматизация легочной ткани за счет инфильтрации. Корни легких расширены.

Несмотря на проводимую терапию, заболевание прогрессировало. Присоединились сепсис и ДВС-синдром. В мае 2012 г. был констатирован летальный исход. Патологоанатомический диагноз полностью соответствовал прижизненному.

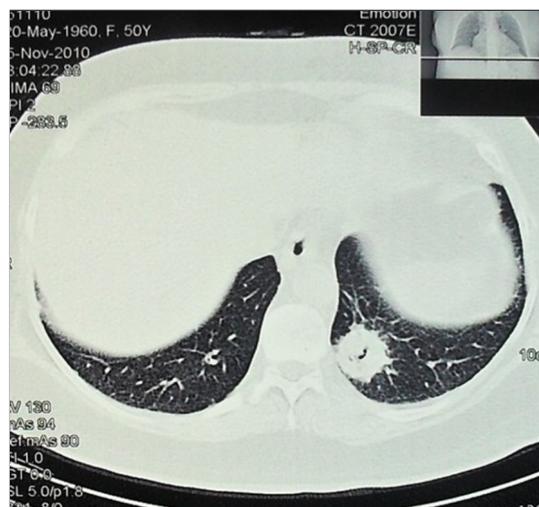


Рис. 2. Больная Б., гранулематоз Вегенера. Компьютерная томография. Признаки шаровидного инфильтрата нижней доли (S10) левого легкого с явлениями распада.



Рис. 3. Больная Б., гранулематоз Вегенера. Сухая гангрена концевой фаланги IV пальца правой кисти.

Данный случай представляет сложности диагностики редкого некротизирующего васкулита – гранулематоза Вегенера. Проводился сложный дифференциальный диагноз между пневмониями различной этиологии, туберкулезом, раком легкого и гранулематозным заболеванием. С учетом анамнеза и клинической картины заболевания, острого начала с лихорадкой, артралгиями, поражением слизистой носа

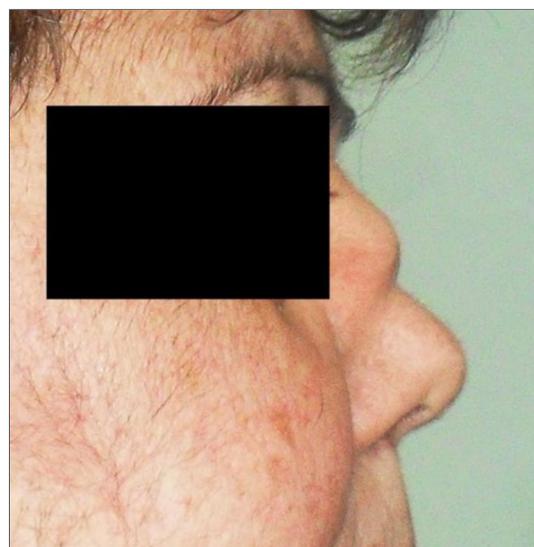


Рис. 4. Больная Б., гранулематоз Вегенера. Седловидная деформация носа.

и ротовой полости, легких, почек, синдрома Рейно, геморрагических высыпаний, дигитального васкулита, данных гистологического исследования материала трансбронхиальной биопсии ткани легкого, был выставлен диагноз: гранулематоз Вегенера, генерализованная форма, с поражением верхних дыхательных путей, трахеобронхиального дерева, легких, сердца, почек, острое течение. Несмотря на адекватное лече-

ние, заболевание прогрессировало с присоединением различных осложнений, и был констатирован летальный исход. Авторы выражают надежду, что изложение данного клинического случая гранулематоза Вегенера окажет помощь коллегам при необходимости диагностики и дифференциальной диагностики некротизирующих васкулитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н., Князькова И.И., Шаповалова Л.В. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом) // Практична ангиология. 2012. №1-2. С.27–36. URL: <https://angiology.com.ua/ua-issue-article-464#Granulematoz-Vegenera-granulematoz-s-poliangiitom>
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. Благовещенск: Зея, 2013. 250 с.
3. Клименко С.В. Гранулематоз Вегенера: клинические особенности современного течения, прогностические факторы, исходы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 20 с.
4. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н., Фомин В.В. Гранулематоз Вегенера // Интерстициальные болезни легких / под ред. Н.А.Мухина. М.: Литтерра, 2007. С.386–399.
5. Ландышев Ю.С., Леншин А.В. Руководство по пульмонологии. Благовещенск: РИО, 2003. 183 с.
6. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Макарьянц М.Л. Быстро прогрессирующий нефрит при гранулематозе Вегенера // I Съезд нефрологов России: сб. тезисов. Казань, 1994. С.85.
7. Нефрология. Национальное руководство / под ред. Н.А.Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с.
8. Патология органов дыхания / под ред. В.С.Паукова. М.: Литтерра, 2013. 272 с.
9. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 960 с.
10. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 714 с.
11. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
12. Респираторная медицина: в 2-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.1,2.
13. Смутьская О.А. Гранулематоз Вегенера // Диссемированные заболевания легких / под ред. М.М.Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С.137–195.
14. Csernok E.A., Ahlquist D., Ullrich S., Gross W.L. A critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis // Rheumatology (Oxford). 2002. Vol.41, №11. P.1313–1317.
15. Finkielman J.D., Lee A.S., Hummel A.M., Viss M.A., Jacob G.L., Homburger H.A., Peikert T., Hoffman G.S., Merkel P.A., Spiera R., St Clair E.W., Davis J.C. Jr, McCune W.J., Tibbs A.K., Ytterberg S.R., Stone J.H., Specks U. ANCA are detectable in nearly all patients with

active severe Wegener's Granulomatosis // Am. J. Med. 2007. Vol.120. №7. P.9–14.

16. Hunder G.G., Arend W.P., Bloch D.A., Calabrese L.H., Fauci A.S., Fries J.F., Leavitt R.Y., Lie J.T., Lightfoot R.W. Jr, Masi A.T., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction // Arthritis and Rheum. 1990. Vol.33, №8. P.1065–1067.

17. Lane S.E., Watts R., Scott D.G.I. Epidemiology of systemic vasculitis // Curr Rheumatol. Rep. 2005. Vol.7, №4. P.270–275.

18. Mareen P., Van De Walle S., Bernaert P., Vanhouteghem H., Dierick J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and small vessel vasculitis // Acta Clin. Belg. 2003. Vol.58, №3. P.193–200

19. Savige J., Davies D., Falk R.J., Jennette J.C., Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features // Kidney Int. 2000. Vol.57, №3. P.846–862.

20. Watanabe T., Nagafuchi Y., Yoshikawa Y., Toyoshima H. Renal papillary necrosis associated with Wegener's granulomatosis // Hum. Pathol. 1983. Vol.14, №6. P.551–557.

21. Watts R.A., Lane S.E., Scott D.G., Koldingsnes W., Nossent H., Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Benham G.A. Epidemiology of vasculitis in Europe // Ann. Rheum. Dis. 2001. 60(12). P.1156–1157.

REFERENCES

1. Belovol A.N., Knyaz'kova L.V., Shapovalova L.V., Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). *Praktichna angiologiya* 2012; 1-2:27–36 (in Russian). Available at: www.angiology.com.ua/ua-issue-article-464#Granulematoz-Vegenera-granulematoz-s-poliangiitom
2. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Tseluyko S.S., Lysenko A.V. Leukemoid response and erythrocytoses. Blagoveshchensk: Zeya; 2013 (in Russian).
3. Klimenko S.V. Wegener's granulomatosis: clinical features of the current flow, prognostic factors, outcomes: abstract of PhD thesis. Moscow; 2006 (in Russian).
4. Kogan E.A., Kornev B.M., Popova E.N., Fomin V.V. Wegener's granulomatosis. In: Mukhin N.A., editor. Interstitial lung diseases. Moscow: Litterra; 2007:386–399 (in Russian).
5. Landyshev Yu.S., Lenshin A.V. Manual on Pulmonology. Blagoveshchensk: RIO; 2003 (in Russian).
6. Mukhin N.A., Semenkova E.N., Makaryants M.L. Rapidly progressive nephritis with Wegener's granulomatosis. In: I Congress of Nephrologists of Russia: a collection of abstracts. Kazan'; 1994: 85 (in Russian).
7. Mukhin N.A. Nephrology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
8. Paukov V.S., editor. Pathology of the respiratory system. Moscow: Litterra; 2013 (in Russian).
9. Chuchalin A.G., editor. Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
10. Nasonov E.L., Nasonova V.A., editors. Rheumatology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008

(in Russian).

11. Nasonov E.L., editor. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).

12. Chuchalin A.G., editor. Respiratory medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).

13. Smulskaya O.A. Wegener's granulomatosis. In: Ilkovich M.M., editor. Disseminated lung diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2011:137–195 (in Russian).

14. Csernok E.A., Ahlquist D., Ullrich S., Gross W.L. A critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(11):1313–1317.

15. Finkielman J.D., Lee A.S., Hummel A.M., Viss M.A., Jacob G.L., Homburger H.A., Peikert T., Hoffman G.S., Merkel P.A., Spiera R., St Clair E.W., Davis J.C. Jr, McCune W.J., Tibbs A.K., Ytterberg S.R., Stone J.H., Specks U. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis. *Am. J. Med.* 2007; 120(7):643.e9–14.

16. Hunder G.G., Arend W.P., Bloch D.A., Calabrese L.H., Fauci A.S., Fries J.F., Leavitt R.Y., Lie J.T., Lightfoot

R.W. Jr, Masi A.T., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis and Rheum.* 1990; 33(8):1065–1067.

17. Lane S.E., Watts R., Scott D.G.I. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2005; 7(4):270–275.

18. Mareen P., Van De Walle S., Bernaert P., Vanhouteghem H., Dierick J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and small vessel vasculitis. *Acta Clin. Belg.* 2003; 58(3):193–200.

19. Savige J., Davies D., Falk R.J., Jennette J.C., Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int.* 2000; 57(3):846–862.

20. Watanabe T., Nagafuchi Y., Yoshikawa Y., Toyoshima H. Renal papillary necrosis associated with Wegener's granulomatosis. *Hum. Pathol.* 1983; 14(6):551–557.

21. Watts R.A., Lane S.E., Scott D.G., Koldingsnes W., Nossent H., Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Benham G.A. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60(12):1156–1157.

Поступила 01.11.2017

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский,

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии,
Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy,

MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: voitsehovskij@yandex.ru