

А.А. МУРАДЯНЦ ¹, к.м.н., Е.И. ШМИДТ ², к.м.н., М.Е. ДМИТРИЕВА ², Е.С. МОСКОВКИНА ¹

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

² ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, ревматологическое отделение

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ПОДОСТРОГО ТЕЧЕНИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА ПОД МАСКОЙ СЕРОНЕГАТИВНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Гранулематоз Вегенера (ГВ) – системный васкулит, характеризующийся некротизирующим гранулематозным воспалением сосудов мелкого и среднего калибра с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек [1]. Традиционно ГВ считается редким заболеванием, распространенность которого составляет 25–60 человек на 1 млн населения, однако за последние 30 лет отмечено увеличение частоты заболеваемости в 4 раза [2]. В отсутствие лечения 90% больных умирают в течение первых 2 лет от начала заболевания, что обуславливает важность своевременной диагностики ГВ, которая зачастую затруднена в дебюте болезни в связи с атипичным малосимптомным течением.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, системный васкулит, легочно-почечный синдром, иммуносупрессивная терапия

В 1936 и 1939 гг. немецкий патологоанатом Friedrich Wegener впервые представил подробное описание генерализованного «септического сосудистого заболевания с риногенной гранулемой», выявленного на аутопсии у 38-летней женщины. В 1954 г. G. Godman и W. Churg выделили диагностическую триаду: некротизирующий гранулематоз респираторного тракта, легочный и системный васкулит, нефрит, который обозначили как «гранулематоз Вегенера». Использование данного эпонимического термина вызвало бурные дискуссии в связи с нацистским прошлым Ф. Вегенера. Однако впоследствии он был полностью реабилитирован и название васкулита «гранулематоз Вегенера» прочно вошло в медицинскую практику.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Больной Р., 29 лет, поступил в ревматологическое отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на боли в коленных суставах и мелких суставах стоп, повышение температуры тела до 38 °С, покраснение глаз, сухость в носу, мелкоточечные геморрагические высыпания на коже голени и стоп.

Из анамнеза известно, что в 2007 г. был диагностирован атрофический ринит, периодически беспокоила сухость в носу. В 2010 г. впервые возникли боли и припухание в голеностопных суставах, плюснефаланговых суставах стоп и в I межфаланговом суставе левой кисти. В связи с наличием в семейном анамнезе псориаза, изменениями ногтей на обеих кистях, а также при выявленных при стационарном лечении в ревматологическом отделении одностороннем сакроилеите и носительстве HLA-B27 был установлен диагноз «серонегативный спондилоартрит, псориазический артрит». Назначена базисная терапия сульфасалазином 2 г/сут. Летом 2011 г. впервые отметил покраснение обоих глаз, диагностирован эписклерит, который в дальнейшем неоднократно рецидивировал. Настоящее ухудшение с августа 2012 г., когда появилась острая гиперемия обоих склер, повышение температуры до 38 °С, боли и припухание в голеностопных и плюснефаланговых суставах, геморрагические высыпания на коже голени. За 3 дня до госпитализации больной отметил возникновение неприятного запаха в носу и серозно-сукровичные выделения из носа, в связи с чем 08.10.12 был госпитализирован в ЛОР-отделение ГКБ №1. При риноскопии в срединном отделе носовой перегородки была обнаружена перфорация диаметром 1,0 на 1,5 см, заподозрен ГВ, взята

Рисунок 1. Геморрагическая сыпь на коже голени



биопсия слизистой носа. Для дальнейшего уточнения диагноза и лечения больной переведен в ревматологическое отделение. При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела 37,7 °С. Нормостенического телосложения, нормального питания. Гиперемия склер обоих глаз. На коже голени и стоп геморрагические высыпания диаметром от 3 до 10 мм (рис. 1). Пастозность голеней. Лимфатические узлы не увеличены. Суставы без видимых экссудативных изменений, движения в полном объеме, безболезненные. Периартикулярный хруст при движении в коленных суставах. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 100 в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет.

Результаты лабораторных исследований представлены в *таблице 1*. Были выявлены нормохромная анемия, лейкоцитоз, значительное повышение острофазовых показателей: СОЭ до 55 мм/ч, СРБ – 85,91 мг/дл. В общем анализе мочи – протеинурия 0,2 г/л, микрогематурия. Клубочковая фильтрация (проба Реберга) – 67,8 мл/мин. При иммунологическом исследовании крови обнаружены антиней-

трофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) и высокое содержание РФ – 852,67 МЕ/мл. Антител к ВИЧ, вирусным гепатитам В и С не выявлено.

На рентгенограмме органов грудной клетки (рис. 2) справа на уровне 3–4-го ребра по передней поверхности определяется участок снижения прозрачности 4 x 2,5 см, с нечетким контуром, вероятно инфильтративного характера, соответственно средней или нижней доле. В других отделах изменения не определяются. Корни не расширены, структурны. Диафрагма обычно расположена, боковые синусы свободны. Тень средостения не смещена, не расширена.

Компьютерная томография органов грудной полости от 13.10.2012. В легочной ткани с обеих сторон, больше в средненижних отделах, отмечается снижение прозрачности по типу «матового» стекла за счет периваскулярной, интерстициальной инфильтрации, в прикорневой области правого легкого формируются зоны обширной инфильтрации. В нижней доле справа определяются рассеянные немногочисленные очаговые тени с размытыми контурами. Корни легких не расширены, структурны. Органы средостения не смещены. Структуры его дифференцированы. Увеличенных внутригрудных лимфатических узлов не выявлено. Просветы трахеи и крупных бронхов не деформированы, свободны. Аорта не расширена. Сердце в поперечнике не увеличено. Газ и жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не выявлены.

Заключение. КТ-картина характерна для 2-сторонней интерстициальной пневмонии.

Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки больного



ЭКГ от 17.10.12. Синусовый ритм. Нормальное положение ЭОС. Умеренные изменения миокарда нижней стенки левого желудочка.

ЭхоКГ от 07.11.12. Полости сердца не расширены. Клапанный аппарат без патологии. Глобальная и локальная сократительная функция ЛЖ не нарушена.

В биоптате слизистой носа от 10.10.12 выявлены проявления васкулита, очаги формирования ограниченных эпителиоидных гранулем, гигантские многоядерные клетки и некрозы.

В соответствии с диагностическими критериями (табл. 2), а также учитывая наличие АНЦА, был установлен клинический диагноз «гранулематоз Вегенера, генерализованная форма, подострое течение, высокой степени активности, с поражением верхних дыхательных путей (язвенно-некротический ринит, перфорация перегородки носа), легких (неспецифическая интерстициальная пневмония), почек (нефрит), глаз (рецидивирующий эписклерит), ЖКТ (аутоиммунный гепатит),

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований больного в динамике

Клинический анализ крови

Дата	Гемогл.	Лейкоц.	Тромб.	Нейтр.	Эозин.	Лимф.	Моноц.	СОЭ
18.10.12	109	10,3	520	66,8	5,8	19,8	5,3	55
23.10.12	115	16,5	601	68,4	1,7	22,0	6,3	30
29.10.12	120	13,4	424	70,5	0,9	21,7	5,9	18
07.11.12	126	12,08	266	68,6	1,5	21,5	6,8	10

Общий анализ мочи

Дата	Отн. плот.	Реакция	Белок, г/л	Лейк.	Эритро.	Соли	Цилиндры
18.10.12	1,013	5,0	0,2	0-1	2-4	-	-
23.10.12	1,007	5,5	-	0-1	2-5	-	-
29.10.12	1,011	6,0	0,2	0-2	10-13	-	-
07.11.12	1,010	6,5	0,2	0-2	10-15	-	-

Биохимия крови

	18.10.12	23.10.12	29.10.12	07.11.12
Общий белок (г/л)	72,7	74,6	69,5	65,5
Мочевина (ммоль/л)	6,0	9,0	7,9	8,5
Креатинин (ммоль/л)	76,0	81,6	85,7	79,8
Билирубин (мкмоль/л)	7,9	8,4	5,5	8,9
АЛТ (ед/л)	83,8	84,9	57,2	72,2
АСТ (ед/л)	53,9	28,1	19,1	35
Щелочная фосфатаза (ед/л)	186,0	186,4	168,2	152,6
Холестерин (ммоль/л)	4,2	4,85	4,57	5,07
Железо сыв. (мкмоль/л)	11,6	10,6	9,2	10,0
Глюкоза (ммоль/л)	5,13	4,7	4,3	4,27

Иммунологический анализ крови

	18.10.12	29.10.12	07.11.12
СРБ (мг/л)	85,91	8,38	полож.
РФ, МЕ/л	852,67	578,17	62,6
АСЛ-0	93,8	77,8	76,3
Мочевая кислота, ммоль/л	274,9	279,9	265,4
Криоглобулины	отр.		
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА): pANCA/AT к MPO cANCA/AT к PR3		6,6 (N < 1,0) 1,1 (N 0-5) 100 (N < 5,0 ед/мл)	

кожи (геморрагический васкулит) и суставов (артрит, артралгии)».

В связи с высокой активностью заболевания была начата пульс-терапия циклофосфамидом 1 000 мг в/в кап. №2 с интервалом 2 недели, назначен преднизолон 60 мг/сут. На фоне проводимой терапии состояние больного значительно улучшилось, нормализовалась температура тела, исчезли гиперемия склер и боли в суставах, регрессировали высыпания на коже, отмечена положительная лабораторная и рентгенологическая динамика. При повторной КТ органов грудной клетки – признаки альвеолита с минимальными воспалительными изменениями паренхимы правого легкого.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном случае у больного наблюдалось подострое течение ГВ, который дебютировал с риногенного гранулематоза, ошибочно принятого за атрофический ринит. В последующие 5 лет отмечено последовательное вовлечение в патологический процесс суставов, глаз, легких и почек. Генерализованная стадия болезни характеризовалась полисистемностью проявлений с высокой активностью воспалительного процесса. Основное значение при установлении нозологической принадлежности васкулита имели серологический тест на АНЦА и биопсия слизистой носа, выявившая гранулематозно-некротические изменения.

Важным этапом диагностического поиска является проведение дифференциального диагноза ГВ, прежде всего с такими микроскопическими васкулитами, как синдром Черджа – Стросс (СЧС), микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна – Геноха, криоглобулинемический и кожный лейкоцитокластический васкулиты. Клиническая картина васкулитов с поражением сосудов мелкого калибра имеет много схожих черт и проявляется в виде лихорадки, мигрирующих артралгий и миалгий, поражения кожи (сосудистая пурпура, крапивница, язвы и некрозы, сетчатое ливедо, кожные узелки), почек (быстро прогрессирующий нефрит с развитием почечной недостаточности), легких (альвеолит, альвеолярные кровотечения), центральной и

Таблица 2. Диагностические критерии ГВ (Американская коллегия ревматологов, 1990) [3]

КРИТЕРИЙ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта, гнойные/кровянистые выделения из носа
2. Изменения при рентгенологическом исследовании легких	Узелки, инфильтраты или полости
3. Изменения мочи	Микрогематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения)
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии, периваскулярном/экстравазальном пространстве

периферической ЦНС (нейропатия, мононевриты, инсульты), ЖКТ (абдоминалгии, изъязвления слизистой оболочки). Основное значение при дифференциации микроскопических васкулитов имеет выявление двух признаков:

- наличие или отсутствие АНЦА,
- наличие или отсутствие гранулематозного воспалительного процесса по данным биопсии.

Из группы микрососудистых васкулитов АНЦА-ассоциированными являются ГВ, СЧС и микроскопический полиангиит. Наличие гранул характерно только для ГВ и СЧС.

АНЦА-ассоциированные некротизирующие васкулиты характеризуются быстро прогрессирующим течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. Диагностическое значение АНЦА при ГВ было установлено только в 1985 г. АНЦА являются органоспецифическими антителами, реагирующими с различными компонентами цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов, определяемыми с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции или иммунофлюоресцентного анализа. В некоторых случаях рекомендуют использование обоих методик. В сыворотке крови больных выявляют цитоплазматические АНЦА (сANCA), представленные в виде антител к протеиназе-3 и перинуклеарные АНЦА (рANCA), представленные в виде антител к миелопериоксидазе. У нашего больного было выявлено значительно повышенное содержание сANCA при нормальном значении рANCA, что согласуется с данными литературы [1].

Исследование АНЦА в настоящее время считается обязательным у всех больных с легочно-почечным синдромом (ЛПС) [4].

СЧС являлся одним из наиболее вероятных диагнозов, учитывая наличие ЛПС, признаки гранулематозного процесса и АНЦА-позитивность. Однако отсутствие бронхиальной астмы, эозинофилии крови и во внесосудистом пространстве (по данным биопсии), мононейропатии, неаллергический характер ринита позволили усомниться в данном заболевании.

Синдром Гудпасчера исключают при наличии у больного ЛПС. Для синдрома Гудпасчера, в отличие от ГВ, не характерна полисистемность клинических проявлений с поражением кожи и верхних дыхательных путей, позитивность по АНЦА при наличии антител к базальной мембране клубочков почек. Более редкими причинами ЛПС являются тяжелые пневмонии, осложненные нефритом (в т. ч. лекарственным), метастатические опухоли с поражением почек и легких, лимфоматоидный гранулематоз, саркоидоз и др.

Своевременная и адекватная терапия больных ГВ позволяет улучшить прогноз. В настоящее время использование комбинированной иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками является предпочтительным [3]. Установлено, что монотерапия преднизолоном приводит к неуклонному прогрессированию болезни и быстрому развитию почечной недостаточности. Препаратом первого выбора при цитостатической терапии ГВ является циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут. Пульс-терапия с внутривенным введением высоких доз преднизолона или циклофосфамида используется при тяжелом течении ГВ и высокой активности процесса. Дополнительная терапия

включает назначение нефропротективных препаратов (особенно при наличии артериальной гипертензии) из группы ингибиторов АПФ или антагонистов кальциевых каналов, внутривенного иммуноглобулина, плазмаферез. Обсуждается возможность использования биологических препаратов (блокаторы TNF-а, анти-CD20 антитела) при недостаточной эффективности стандартной базисной терапии [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики ГВ в дебюте болезни, что обусловлено атипичным подострым течением. Развитие заболевания характеризовалось следующими особенностями:

1) Дебют болезни с локального поражения верхних дыхательных путей, который был расценен как банальный воспалительный процесс в виде атрофического ринита.

2) Течение заболевания под маской «серонегативного спондилоартрита» – моноолигоартрит у молодого человека, наличие сакроилеита, серонегативность по РФ и позитивность по HLA-B27.

3) Появление развернутой картины заболевания через 5 лет от начальных симптомов с множественным поражением органов, включая глаза, кожу, легкие, почки, ЖКТ.

4) Высокая эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии с быстрым регрессом клинико-лабораторных признаков активности заболевания.

Адекватная комбинированная иммуносупрессивная терапия позволила добиться ремиссии болезни и предотвратила развитие фатальных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2001. – 96с.
2. Lane S.E., Watts R., Scott D.G. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2005, 7: 270–275.
3. Ревматология: учебное пособие / под ред. проф. Н.А. Шостак. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 228–279.
4. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A., Michel B.A., Hunder G.G., Arend W.P. et al. Jr The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101.
5. Клинические разборы: Внутренние болезни / под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтера, 2005. – С. 525–549.
6. Smith R.M., Jones R.B., Jayne D.R.W. Progress in treatment of ANCA-associated Vasculitis. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14: 210–222.