

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №2

2016



УДК 616-006. 442/443

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Погодина М.В., Михалик Д.С., Вишнеvский С.Е., Николаенкова Л.И., Жуков Г.В., Семченкова М.Ю., Максименкова В.В., Кречиков В.А., Кречикова Д.Г., Базина И.Б.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в последние десятилетия отмечается рост распространенности системных васкулитов. Гранулематоз Вегенера (ГВ) – некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра с вовлечением респираторного тракта и почек. Первое описание ГВ относится к 1931 г. Однако в настоящее время существует мало информации о распространенности данного заболевания в России, его клиническая картина часто скрыта под различными масками, что может затруднять диагностику и прогноз для пациентов. Поэтому любой случай ГВ в клинической практике является важным с точки зрения диагностики и определения дальнейшего прогноза жизни и здоровья пациентов. Целью публикации явилось описание одного из клинических случаев гранулематоза Вегенера для более полного представления об этом виде васкулита и разработки тактики ведения пациентов с данной аутоиммунной патологией.

В современной диагностике ГВ большую патогенетическую роль играют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), реагирующие с протеиназой-3 цитоплазмы нейтрофилов, либо с миелопероксидазой. Тем не менее, вышеперечисленные маркеры не являются на сегодняшний день абсолютно специфичными и чувствительными. Поэтому для морфологического подтверждения диагноза гранулематоза Вегенера больным так же показана биопсия.

Ключевые слова: системные васкулиты, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные антитела (АНЦА)

CLINICAL CASE OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S GRANULOMATOSIS) IN SMOLENSK REGION

Pogodina M.V., Mihalic D.S., Vishnevsky S.E., Nikolaenkova L.I., Jukov G.V.,

Semchenkova M.Y., Maximenkova V.V., Krechikov V.A., Krechikova D.G., Bazina I.B.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: in the last decades an increase in prevalence of systemic vasculitis has been noted. Granulomatosis with polyangiitis (formerly called Wegener's granulomatosis) is a form of necrotizing vasculitis that affects small- and medium-size vessels mainly in the lungs and kidneys. Granulomatosis with polyangiitis was first described in 1931. However, now there are limited data on the disease prevalence in Russia. Its clinical manifestations are extremely variable, which complicates diagnostics and significantly affects life prognosis. Therefore, every clinical case of granulomatosis with polyangiitis is challenging in diagnostics and has significant importance in patient's life and health status expectancy. The purpose of the article is to describe a clinical case of granulomatosis with polyangiitis to enhance our understanding of this type of vasculitis and development of tactics of management of patients with this pathology.

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), reacting with proteinase-3 in the cytoplasm of neutrophils or with myeloperoxidase have an important role in the diagnostics of granulomatosis with polyangiitis. However to date these markers are not absolutely specific and sensitive, so biopsy is recommended for morphological confirmation of the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis.

Key words: systemic vasculitis, Wegener's granulomatosis, Granulomatosis with polyangiitis, anti-neutrophil antibodies (ANCA)

Введение

Гранулематоз Вегенера (ГВ) или гранулематозный васкулит – подострое или хроническое заболевание неустовленной этиологии, ассоциированное с выработкой аутоантител к цитоплазме нейтрофилов и характеризующееся сочетанным воспалительным поражением

нескольких органов (чаще всего лёгких и почек, а также верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха), в основе которого лежит васкулит мелких сосудов с образованием гранулём [3, 7].

ГВ считается редким заболеванием, его распространённость в популяции составляет 25-60 случаев на 1 млн. населения, заболеваемость – 3-12 случаев на 1 млн. Однако заболеваемость ГВ в европейских странах, по некоторым данным, за последние 30 лет возросла в 4 раза. Отмечено учащение новых случаев заболевания в осенне-зимний период. С равной частотой патология встречается у мужчин и женщин, болезнь может возникать как в детском, так и в старческом возрасте, однако с наибольшей частотой развивается у лиц от 30 до 50 лет. Около 15% больных моложе 19 лет, дети болеют редко. В России крупные эпидемиологические исследования не проводились, поэтому реальной картины представить невозможно [5, 7]. В связи с этим, любой случай данного заболевания, диагностированный в России, может помочь в определении тактики ведения пациентов и дальнейшего прогноза для их жизни и здоровья.

Цель публикации – продемонстрировать один из клинических случаев гранулематоза Вегенера для более полного представления об этом виде васкулита и разработки тактики ведения пациентов с данной аутоиммунной патологией.

Методика

Современная диагностика ГВ заключается в определении иммунологических маркеров, среди которых основными являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), титр которых коррелирует со степенью активности васкулита. Известны две главные разновидности этих антител: преобладающие по частоте среди больных ГВ антитела к протеиназе-3 и, реже выявляемые антитела, к миелопероксидазе [1, 2].

При исследовании сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием фиксированных препаратов нейтрофилов человека наличие антител такого типа проявляется в виде диффузного цитоплазматического (цАНЦА) или перинуклеарного (пАНЦА) окрашивания. Они связываются с компонентами цитоплазматических гранул нейтрофилов и моноцитов. Как показано, основной антигенной мишенью для цАНЦА является лизосомальная протеиназа (ПР-3), для пАНЦА – миелопероксидаза (МПО). Диагностическая значимость двух указанных видов антител к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА и пАНЦА) неравнозначна. цАНЦА проявляют более сильную связь с гранулематозом Вегенера, они наблюдаются у 85% пациентов с этим заболеванием, чувствительность теста может быть ниже при локализованном варианте или неактивной стадии болезни. Отрицательный результат не исключает диагноз гранулематоза Вегенера. У пациентов с установленным диагнозом синдромом Вегенера рост титров цАНЦА подтверждает рецидив заболевания, снижение титров подтверждает успешное лечение. пАНЦА, обнаруживаются реже при ГВ, по сравнению с цАНЦА [2, 4].

Однако же вышеперечисленные АТ можно наблюдать и при других формах васкулитов – узелковом периартериите, синдроме Чарга–Стросса (Churg-Strauss, эозинофильный гранулематозный ангиит, васкулит средних сосудов), «pauchi-immune» некротизирующем быстропрогрессирующем гломерулонефрите [1, 11].

Поэтому золотым стандартом для подтверждения диагноза васкулита на сегодняшний день остаётся гистологическое исследование поражённой ткани (слизистой оболочки носа, ткани лёгкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой в ходе оперативных вмешательств или путём биопсии. Обнаруживают два типа изменений в исследуемых тканях: некротическую гранулему и некротический васкулит. Гранулема представляет собой фокус некроза различных размеров, окруженный полиморфно-ядерным инфильтратом, содержащим нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты и плазматические клетки, изредка – эозинофильные гранулоциты. Встречаются многоядерные гигантские клетки типа инородных тел. Некротический васкулит поражает мелкие артерии и вены, в которых последовательно развиваются альтеративные, экссудативные и пролиферативные изменения. Характерен фибриноидный некроз стенок сосудов, которые инфильтрируются в основном нейтрофильными гранулоцитами с распадом ядер ("ядерная пыль"). Деструкция стенок может сопровождаться тромбозом сосуда с образованием острых, иногда разрывающихся аневризм, что ведет к кровоизлияниям [4, 5]. Особенно распространенными при гранулематозе Вегенера являются васкулиты микроциркуляторного русла в основном продуктивного характера, локализующиеся в почках, легких и подкожном жировом слое. В коже определяется некротический васкулит с тромбозом и центральным изъязвлением, в том числе в очагах пурпуры. В области язвенных поражений, кожных и подкожных узлов, как правило, обнаруживают некротические гранулемы и

некротический васкулит. Проплиферация внутренней оболочки сосудов может приводить к облитерации их просветов [4].

Описание клинического случая

Больной М., 35 лет, заболел остро в ноябре 2014 г., когда отметил повышение температуры тела до 37,6°C, появление опухолевидного образование в полости носа, которое покрылось необильными язвочками, отмечал небольшой насморк, гнойные выделения, умеренные кровотечения из полости носа. Пациент обратился в ЛОР-отделение Смоленской областной клинической больницы (СОКБ). При попытке вскрыть опухолевидное образование в полости носа получено геморрагическое содержимое. Больной был переведён в пульмонологическое отделение СОКБ в связи с обнаружением на рентгенограмме органов грудной клетки двустороннего воспаления и в общем анализе крови (ОАК) – лейкоцитоза до $18000 \times 10^9/\text{мкл}$. Всё это время сохранялась высокая температура около 38,7°C. Назначенная антибактериальная терапия препаратами цефалоспоринового ряда (цефтриаксон 2,0 в/в в течение 7 дней) не дала положительной динамики. Сохранялась лихорадка, появился надсадный кашель. Пациент отметил появление болезненных образований на поверхности языка.

В связи с описанной выше динамикой заболевания, больной был направлен на консультацию к ревматологу, где для исключения системного васкулита было выполнено исследование крови на АНЦА (антинейтрофильные антитела) и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. 24 ноября проведена КТ органов грудной клетки – обнаружены множественные инфильтраты в прикорневых зонах с обеих сторон (рис. 1). Так же был получен положительный результат на АНЦА в сыворотке крови. Для дообследования пациент был направлен в Смоленский областной ревматологический центр.

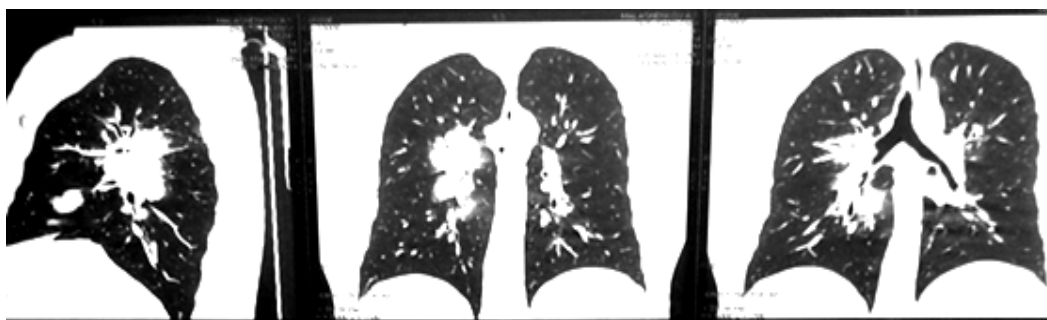


Рис. 1. Данные компьютерной томографии легких больного М. до лечения. Отчётливо выявляются множественные инфильтраты в прикорневых зонах легких

При осмотре в стационаре на момент поступления больной М. предъявлял жалобы на тяжесть дыхания, ощущение «комка» в грудной клетке, одышку, отделение при кашле умеренного количества прозрачной мокроты с примесью крови, белые болезненные пятна на поверхности языка (рис. 3), затрудненное глотание, небольшую скованность коленных суставов при физической нагрузке, потливость, потерю веса (-8 кг) в течение месяца. Состояние расценено как средне-тяжелое. При проведении физикального обследования было выявлено, что больной имеет нормостеническое телосложение. Температура тела – 38°C. Кожные покровы чистые, отеков нет. При осмотре ротовой полости по передней и боковой поверхности языка отмечены множественные болезненные язвы. Дыхание через нос, свободное, учащенное, частота – 18/мин. Перкуторные границы легких не смещены. При аускультации выслушивались рассеянные сухие и влажные хрипы с обеих сторон. Сердечно-сосудистая, мочеполовая системы без особенностей. Абдоминальной патологии не выявлено. Симптом Пастернацкого – отрицательный с обеих сторон.

В результатах лабораторных исследований выявлены следующие отклонения: ОАК- лейкоцитоз $14,4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 117 г/л, СОЭ – 50 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня СРБ до 62,2 мг/л и фибриногена до 8,4 г/л. Иных клинически значимых изменений выявлено не было.

Иммуноферментный анализ (ИФА) на туберкулез был отрицательным. ИФА АНЦА Profile IgG. PR 3 (цАНЦА) – 11, 2 сильно положительно.

Для диагностики заболевания был проведен ряд инструментальных исследований. 1) Данные ЭКГ: ритм синусовый, 75/мин, горизонтальное положение ЭОС, повышение электрической активности левого желудочка. 2) Эхокардиография: небольшая дилатация левого желудочка (ЛЖ), эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, клапанный аппарат без особенностей, систолическая и диастолическая функции ЛЖ сохранены. 3) Фиброгастродуоденоскопия: поверхностный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс. 4) УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, небольшие диффузные изменения в печени и поджелудочной железе, 5) УЗИ почек: структурных изменений не выявлено.



Рис. 2. Язвенные дефекты слизистой языка

Проведена микроскопия соскоба языка: Флора кокковая, обнаружены споры грибов. Больной был осмотрен стоматологом – констатирован кандидоз полости рта. Отрицательный результат получен при проведении реакции Манту (правая рука) и ДСТ-теста (левая рука).

На основании вышеприведенных результатов, согласно диагностическим критериям, пациенту поставлен диагноз: Гранулематоз Вегенера, ограниченный вариант с поражением легких, слизистой полости рта, гранулема носа, АНЦА ассоциированный, высокой активности.

Больному было проведено комплексное лечение, которое включало: Преднизолон 90 мг (18 таб./сут), метотрексат по схеме до 15 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой 1 таб. 3 р/д, гепарин 2,5 тыс. ЕД п/к 3 р/д по схеме со снижением дозы, аспирин 1/4 таблетки, флуконабол 200 мг в/в капельно однократно, омепразол 20 мг 2 р/д, Вессел Ду эФ 1,0 + NaCl 0,9% – 200,0 в/в капельно в течение 5 дней. На фоне проводимой терапии было отмечено значительное улучшение самочувствия. С первых дней приема глюкокортикостероидов наблюдали нормализацию температуры тела, уменьшение кашля, одышки. В общем анализе крови – в течение 10 дней снижение СОЭ до 30 мм/ч, уровня лейкоцитов до $13 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня гемоглобина до 133 г/л.

3 декабря проведена повторная КТ органов грудной клетки. В сравнении с предыдущей КТ, была отмечена положительная динамика в виде рассасывания инфильтратов в прикорневых зонах с обеих сторон. Легочный рисунок деформирован за счет интерстициального компонента. 15 декабря выполнена контрольная КТ. Отмечали положительную динамику в виде полного рассасывания инфильтратов (рис. 3).



Рис. 3. Данные КТ легких больного М. после лечения. Видна положительная динамика – полное рассасывание прикорневых инфильтратов

В связи с объективным улучшением состояния пациент был выписан под наблюдение терапевта по месту жительства со следующими рекомендациями: контроль лабораторных показателей – ОАК, биохимического: АЛТ, АСТ, СРБ через 1 неделю, затем 1 раз в 4 недели; гипоуглеводная диета (исключить сладкое, мучное); Преднизолон 80 мг по схеме: 9.00 – 10 таб., 11.00 – 6 таб. Возможное снижение дозы преднизолона будет обсуждаться на ежемесячных визитах наблюдения у ревматолога; омега-3 20 мг 2 раза в сутки длительно; метотрексат 15 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг 1 раз в сутки ежедневно, за исключением дней приема метотрексата; препараты ионов кальция (кальций Д3 никомед) 1 мес.; аспирин 1 таб./сут; сосудистая терапия (Вессел Ду эФ) по 250 ЛЕ 2 р/сут. до 2-х мес.; КТ ОГК 1 раз в 6 мес.; явка к ревматологу 1 раз в мес. с результатами анализов.

Обсуждение клинического случая

Первый случай ГВ был описан в 1931 г. Н. Klinger. В 1939 г. F. Wegener подробно описал и опубликовал клинические и гисто-патологические синдромы данного заболевания.

В зависимости от локализации основных поражений принято выделять 3 варианта ГВ: 1) локальный – изолированное поражение верхних дыхательных путей и/или органа зрения или органа слуха; 2) ограниченный – то же, что при локальном варианте, в сочетании с поражением лёгких или изолированное поражение лёгких; 3) генерализованный – мультиорганные поражения с обязательным вовлечением почек [5, 8, 12]. В представленном выше клиническом случае мы столкнулись с ограниченным вариантом васкулита.

Этиология болезни остаётся неизвестной. Предполагается возможность связи начала болезни с воздействием инфекционного агента. Показано более тяжёлое течение ГВ у пациентов с носительством золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений. Обострения связывают с воздействием экзотоксинов стафилококка, обладающих свойствами суперантигенов. Обсуждается также потенциальная этиологическая роль коллоидных соединений кремния [7, 8, 10].

Патогенез гранулематоза Вегенера связывают с развитием в поражённых органах и тканях распространённого воспаления мелких сосудов с одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранулём макрофагального типа с клетками Лангханса. Признанным серологическим маркером болезни, определяемым, однако, не у всех больных, являются антитела к цитоплазме нейтрофилов, которые, по данным экспериментальных исследований, связываются с антигенами, экспрессируемыми нейтрофилами (протеиназой-3, миелопероксидазой и др.) и могут вызвать дегрануляцию этих клеток с высвобождением протеолитических ферментов. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы: иммунокомплексное поражение сосудистой стенки, лимфоцитарные цитотоксические реакции и др. [3, 10, 12].

ГВ развивается постепенно: возникает острый или хронический ринит с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани, трахеи; может быть гнойный отит. Поражения верхних дыхательных путей встречается у 92% больных гранулематозом Вегенера. Характерно тяжелое поражение верхних дыхательных путей, с болью в области придаточных пазух и кровянисто-гнойным отделяемым из носа, встречается изъязвление слизистой носа. Возможны перфорация перегородки и седловидная деформация носа. Из-за обструкции евстахиевой трубы возникает хронический средний серозный отит. Генерализация процесса ведет к поражению легких, которое наблюдается у 85-90% больных – от одних лишь рентгенологических изменений до кашля, одышки, кровохарканья и боли в груди. Гранулематозное воспаление и рубцевание могут привести к стенозу гортани, который наблюдается у 16% больных гранулематозом Вегенера и чреват тяжелой обструкцией дыхательных путей [3, 8, 10, 12]. В нашем случае заболевание развилось остро с поражения верхних дыхательных путей, а также легких, что подтверждает частое поражение этих отделов дыхательной системы, описанное в литературе.

В 52% случаев при ГВ наблюдается поражение глаз – от легкого конъюнктивита до дакриоцистита, эписклерита, склерита, гранулематозного склероувеита, иридоциклита, гранулемы ретробульбарной клетчатки и экзофтальма.

Поражение кожи отмечается у 46% больных гранулематозом Вегенера и включает папулы, везикулы, пальпируемую пурпуру, язвы, подкожные узлы. При биопсии выявляют васкулит, гранулемы или и то, и другое. Поражение сердца наблюдается в 8% случаев и ведет к перикардиту, коронарному васкулиту, инфаркту миокарда, поражению митрального и аортального клапанов, АВ-блокаде [3, 10]. Поражение нервной системы отмечается у 23% больных ГВ и включает нейропатию черепных нервов, множественную мононейропатию, изредка – церебральный васкулит и гранулемы головного мозга [3, 4, 10]. Поражение почек имеет место у 77% больных ГВ и обычно преобладает в клинической картине. Прямо или косвенно, оно является причиной смерти большинства нелеченых больных. Долгое время оно может ограничиваться легким гломерулонефритом с протеинурией, гематурией и эритроцитарными цилиндрами, но как только появляется почечная недостаточность, она быстро прогрессирует, если не начать лечение. Во время обострений появляются неспецифические симптомы – недомогание, слабость, артралгия, снижение аппетита, похудание. Лихорадка может быть обусловлена самим ГВ, но чаще она связана со вторичными инфекциями, как правило, верхних дыхательных путей [2].

Для диагностики данного заболевания применимы как лабораторные, так и инструментальные методы исследований: 1) клинический анализ крови важен для оценки воспалительной активности (СОЭ, лейкоцитоз). С этой же целью определяют значения фибриногена и СРБ, также фактора Виллебранда, эндотелина-1 и других маркёров эндотелиальной дисфункции. Показана возможность обнаружения циркулирующих в кровотоке десквамированных эндотелиальных клеток, число которых достоверно коррелирует с клинической активностью васкулита; 2) из иммунологических исследований ключевая роль принадлежит определению антител к цитоплазме нейтрофилов. Несмотря на то, что ни один из применяемых в настоящее время методов определения антител не обладает абсолютной специфичностью и чувствительностью, их обнаружение значительно сужает круг дифференциальной диагностики, а при подтверждённом гистологически диагнозе ГВ позволяет мониторировать активность заболевания и прогнозировать развитие его обострений. Тем не менее, у 10% больных с гистологически доказанным гранулематозом Вегенера (преимущественно при локальном варианте болезни) антитела к цитоплазме нейтрофилов не определяются ни одним из доступных в настоящее время методов; 3) лабораторная оценка функции жизненно важных органов, в первую очередь почек: определение креатинина и электролитов сыворотки, расчёт скорости клубочковой фильтрации, контроль показателей общего анализа мочи [3, 6, 13]. В описании представленного клинического случая мы видим повышение всех острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, фибриноген), лейкоцитоз, анемию легкой степени тяжести, что подтверждает высокую воспалительную активность заболевания. Так же у пациента обнаружены цАнЦА, что в совокупности с клинической картиной позволяет поставить диагноз васкулита.

Золотым стандартом для подтверждения диагноза васкулита остаётся гистологическое исследование поражённой ткани (слизистой оболочки носа, ткани лёгкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой в ходе оперативных вмешательств или путём биопсии, с обнаружением фибриноидного некроза и воспаления стенки сосудов в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулёмами.

Для диагностики анатомических изменений во внутренних органах (особенно лёгких), в орбите, придаточных пазухах носа и в гортани, а также для обнаружения активного воспалительного процесса широко используются методы лучевой и радиоизотопной диагностики: рентгенография, КТ, МРТ, сцинтиграфия с галлием-67 и позитрон-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой [2, 3, 12]. Вышеперечисленные методы так же были нами использованы для диагностики заболевания у пациента.

Как любое другое системное заболевание ГВ имеет свои диагностические критерии, которые помогают в постановке диагноза: 1) язвенно-некротический ринит, синусит (гноино-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения); 2) разрушение хряща и костной ткани, носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты, седловидная деформация носа; 3) инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение); 4) быстро прогрессирующий гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек); 5) антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (у 90% больных); 6) биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстравазальном пространстве. Наличие у больного 2-х и более любых критериев позволяет поставить ГВ с чувствительностью 88% и специфичностью 92% [3, 6].

В представленном клиническом случае были выявлены 3 диагностических критерия, что и позволила с уверенностью поставить диагноз ГВ.

С целью правильной диагностики следует исключить заболевания, также протекающие с лёгочно-почечным синдромом: микроскопическим полиангиитом, синдромом Чарга-Стросса, узелковым

периартериитом, синдромом Гудпасчера, геморрагическим васкулитом, системной красной волчанкой: редко – стрептококковой пневмонией с гломерулонефритом. Также проводят дифференциальный диагноз с другими заболеваниями: лимфоидный гранулематоз, ангиоцентрическая злокачественная лимфома, злокачественные опухоли, срединная гранулёма носа, саркоидоз, туберкулёз, боррелиоз, системные микозы, сифилис, проказа, СПИД и др. При преимущественно почечном течении дифференциальную диагностику проводят с идиопатическим быстро прогрессирующим гломерулонефритом [2, 3, 6, 10].

Поскольку заболевание имеет аутоиммунный генез, препаратами выбора являются иммунодепрессанты: цитостатики в сочетании с глюкокортикоидами. Из цитостатиков хорошо себя зарекомендовал циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут. При поражении почек дозу повышают до 3-5 мг/кг/сут. Глюкокортикоиды назначаются в эквивалентной преднизолону дозе 1 мг/кг/сут. Хорошие результаты показала пульс-терапия циклофосфамида в дозе 1000 мг. Определённые надежды возлагаются на антицитокиновую терапию [3, 9]. Сочетание цитостатиков и глюкокортикоидов было использовано у нашего пациента с ограниченным вариантом ГВ, что привело к быстрой нормализации клинических и лабораторных проявлений и, в дальнейшем, к стойкой ремиссии заболевания.

Быстро прогрессирующее течение альвеолита или гломерулонефрита служит показанием к проведению комбинированной пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфамида. При переходе течения ГВ в стадию ремиссии дозы циклофосфамида и преднизолона постепенно снижают; на длительный (до 2-х лет) срок назначают метотрексат.

Генерализация процесса при ГВ (кровохарканье, гломерулонефрит, наличие антител к нейтрофильным лейкоцитам) требует проведения экстракорпоральной гемокоррекции-криоафереза, плазмафереза, каскадной фильтрации плазмы, экстракорпоральной фармакотерапии.

При лечении рецидивирующего ГВ эффективно проведение внутривенной иммуноглобулиновой терапии. С целью продления ремиссии может проводиться терапия ритуксимабом [2, 3, 9].

Течение и прогрессирование ГВ может приводить к деструкции лицевых костей, глухоте вследствие стойкого отита, развитию некротических гранулем в легочной ткани, кровохарканью, трофическим и гангренозным изменениям стопы, почечной недостаточности, вторичным инфекциям на фоне приема иммуносупрессоров. При отсутствии терапии прогноз течения ГВ неблагоприятный: 93% пациентов погибает в период от 5 месяцев до 2-х лет.

Локальная форма ГВ протекает более доброкачественно. Проведение иммуносупрессивной терапии способствует улучшению состояния у 90% и стойкой ремиссии у 75% пациентов. Период ремиссии в среднем продолжается около года, после чего у 50% пациентов наступает новое обострение. Прогрессирующее течение ограниченного ГВ, несмотря на иммуносупрессивную терапию, отмечается у 13% заболевших. Мероприятий по профилактике ГВ не разработано [7, 9, 13].

Заключение

В представленном клиническом случае был рассмотрен ограниченный вариант ГВ с вовлечением в патологический процесс ЛОР-органов и легких. Случай интересен тем, что ГВ протекал относительно благоприятно. Благодаря проведенной терапии была достигнута стойкая клиническая ремиссия. Однако следует принимать во внимание, что летальность от ГВ в настоящее время остаётся высокой. Наиболее частые причины летальных исходов – интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования (рак мочевого пузыря). Это обуславливает необходимость своевременной диагностики заболевания с последующим ранним назначением агрессивной терапии до развития необратимого поражения жизненно важных органов. При адекватной терапии ГВ 5-летняя выживаемость составляет более 65% [3, 11]. Поэтому, в связи с редкой встречаемостью данной патологии, каждый случай заболевания важен для более полного представления о клиническом разнообразии, диагностике и лечении ГВ.

Литература

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Ревматологи: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова 2-е изд. испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 19-76

2. Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н., Козловская Л.В. Эволюция представлений об ANCA- ассоциированном гломерулонефрите // Терапевтический архив. – 2008. – №12. – С. 69-73.
3. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение // Нефрология и диализ. – 2005. – Т.7, №1. – С. 12.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2010. – № 5, С. 5-9.
5. Островерхова Е.А. Гранулематоз Вегенера: Дис. ...канд. мед. наук. – Ставрополь. – 1998. – С. 161.
6. Сухомлинов А.Б., Островерхова Е.А. Результаты лабораторных и рентгенологических методов исследования больных гранулематозом Вегенера: Ставропольская государственная медицинская академия. – 1998. – С. 7.
7. Allen S.D., Harvey C.J. Imaging of Wegener's granulomatosis // The British Journal of Radiology. – V.80. – 2007. – P. 757-765.
8. Harrison D.F.N. Ear, nose and throat symptoms in subacute Wegener's granulomatosis (letter) // British Medical Journal. – 1989. – V.6. – P. 791.
9. Jayne D.R.W., Black C.M., Davies M., Fox C., Lockwood C.M. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin // Lancet. – 1991. – P. 1137-1139.
10. Khan A.R., Chapman, P.T., Stamp, L.K., Wells J.E. and O'Donnell J.L. Wegener's granulomatosis: treatment and survival characteristics in a high-prevalence southern hemisphere region // Internal Medicine Journal. – V.42. – P. 23-26.
11. Mohammad A.J., Jacobsson L.T., Westman K.W. et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // Rheumatology (Oxford). – 2009. – V.48, N12. – P. 1560-1565.
12. Oddis C.V., Schoolwerth A.C., Abt A.B. Wegener's granulomatosis with delayed pulmonary and colonic involvement // South Medical Journal. – 1984. – V.77. – P. 1589-1592.
13. Robers G.A., Eren E, Sinclair H.D. et al. Wegener's granulomatosis presenting as a sterile pituitary abscess: a report of two cases // Clinical Endocrinology. – 1995. – P. 323-328.

Информация об авторах

Погодина Мария Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Вишневецкий Станислав Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: vishnevsky_s@yahoo.com

Николаенкова Людвиг Ивановна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Жуков Геннадий Валентинович – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Семченкова Марина Юрьевна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: Marsgma2204@gmail.com

Максименкова Виктория Вячеславовна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Кречиков Владимир Анатольевич – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: v.krechikov@gmail.com

Кречикова Диана Григорьевна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: d.krechikova@gmail.com

Базина Ирина Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru