

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-002.7

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.5

**ТРУДНОСТИ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА В УСЛОВИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО (КОВИДНОГО) ГОСПИТАЛЯ**© Мяконький Р.В.<sup>1</sup>, Каплунов К.О.<sup>2</sup>, Краюшкин С.И.<sup>2</sup>, Гасанов И.И.<sup>1,2</sup>, Дудкина А.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Волгоградская областная клиническая больница №3, Россия, 400001, Волгоград, ул. Циолковского, 1<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1*Резюме*

**Цель.** Расширить уровень знаний и клинической настороженности профессионального сообщества в отношении указанного системного заболевания, а также снизить число вероятных тактических и технических ошибок в общелечебной медицинской сети.

**Методика.** Комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических, лабораторных (общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-генетических) и инструментальных (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ) методов исследований пациента. Подробно описываются терапевтический и хирургический способы лечения больного.

**Результаты.** Гранулематоз с полиангиитом, также известный как гранулематоз Вегенера, редкое системное заболевание, характеризующееся некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра с повреждением различных органов, с частым вовлечением в патологический процесс респираторного тракта и почек. Настоящий кейс посвящен описанию клинического случая гранулематоза с полиангиитом, диагностированного в Волгоградской областной клинической больнице №3, в период пандемии оказывающего медицинскую помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Подробно описываются выявленные клинико-лабораторные особенности течения заболевания с их последующим критическим анализом.

**Заключение.** Сделан вывод, что в связи редкой встречаемостью и недостаточной настороженностью специалистов общеклинической медицинской сети в настоящее время диагностика гранулематоза Вегенера вызывает значительные трудности и не является своевременной, что в свою очередь препятствует своевременному лечению и ухудшает прогноз данного заболевания.

*Ключевые слова:* болезнь Вегенера, системный некротический васкулит, орфанные заболевания

**DIFFICULTIES OF IN VIVO DIAGNOSIS OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS IN INFECTIOUS (COVID-19) HOSPITAL**Myakonky R.V.<sup>1</sup>, Kaplunov K.O.<sup>2</sup>, Krayushkin S.I.<sup>2</sup>, Hasanov I.I.<sup>1,2</sup>, Dudkina A.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Volgograd Regional Clinical Hospital No.3, 1, Tsiolkovsky St., 400001, Volgograd, Russia<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, 1, Pavshih Borcov Sq., 400131, Volgograd, Russia*Abstract*

**Objective.** To increase the level of knowledge and a clinical alertness of the professional community in relation to this systemic disease, as well as to reduce the number of likely tactical and technical errors in the general medical network.

**Method.** A comprehensive study of the materials of the patient's outpatient chart, the results of clinical and epidemiological, laboratory (general clinical, biochemical, serological, molecular genetic) and

instrumental (ultrasound, radiography, CT, MRT) methods of research of the patient. The therapeutic and surgical methods of treating the patient are described in detail.

**Results.** Granulomatosis with polyangiitis, also known as Wegener's granulomatosis, is a rare systemic disease characterized by necrotizing vasculitis of small and medium-sized vessels with damage to various organs, with frequent involvement in the pathological process of the respiratory tract and kidneys. This case is devoted to the description of a clinical case of granulomatosis with polyangiitis, diagnosed in Volgograd Regional Clinical Hospital No. 3, during the pandemic providing medical care to patients with new coronavirus infection COVID-19. The identified clinical and laboratory features of the course of the disease are described in detail with their subsequent critical analysis.

**Conclusion.** It is concluded that due to the rare occurrence and the insufficient alertness of specialists of the general clinical medical network, the diagnosis of Wegener's granulomatosis currently causes significant difficulties and is not timely, which in turn hinders timely treatment and worsens the prognosis of this disease.

*Keywords:* Wegener's disease, systemic necrotic vasculitis, orphan diseases

## Введение

Обстоятельства, продиктованные продолжающейся пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привели к тому, что общелечебная медицинская сеть была вовлечена в мероприятия максимальной мобилизации сил и средств национальной системы здравоохранения. При этом многие медицинские учреждения были временно репрофилированы в инфекционные (ковидные) госпитали. Именно в них стали активно аккумулироваться пациенты с разной степенью поражения легочной ткани, главным образом, причиной которого являлся специфический вирусный пневмонит – осложнение COVID-19. В результате поточной госпитализации клиницистам, ранее не сталкивающимся с таким объемом пациентов с поражениями легких, пришлось дифференцировать поражения легочной ткани с разным этиопатогенезом, в том числе иметь дело с достаточно редкими патологиями поражения легких. В частности, специалисты инфекционного госпиталя, развернутого на базе многопрофильного стационара Волгоградской областной клинической больницы №3, столкнулись с орфанной патологией – гранулематозом Вегенера (ГВ, код по МКБ-10: М31.3), сумев прижизненно верифицировать диагноз.

Клинический кейс из собственной практики авторов позволяет продемонстрировать несвоевременность диагностики ГВ у мужчины среднего возраста, дебютировавшего поражением органа слуха с вовлечением оболочек головного мозга и последующим развитием субтотального поражения легочной ткани.

ГВ – редкое системное аутоиммунное заболевание окончательно неизученной и до конца не определенной этиологией, морфологически характеризующееся гранулематозно-некротическим системным васкулитом с наиболее частым вовлечением в процесс верхних и нижних дыхательных путей с дальнейшим повреждением непосредственно легочной ткани [1].

Дебют ГВ, как правило, в большинстве случаев отличается неспецифичностью клинической картины, что осложняет своевременную диагностику и приводит к поздней инициации лечения и, как следствие, обуславливает негативный прогноз [2]. Ряд авторов характеризуют ГВ как гранулематоз с полиангиитом, и относят данную патологию к антинейтрофильно-цитоплазматическим антителоассоциированным васкулитам, общим для которых является обнаружение в крови антинейтрофильных цитоплазматических антител [3]. В указанной группе васкулитов происходит поражение сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий мышечного типа) во многих органах, что обычно сочетается с вовлечением в патологический процесс легких и почек.

В медицинской литературе исторически зафиксировано описание первого случая подобного заболевания, называемого в настоящее время гранулематозом с полиангиитом, которое сделали Heinz Klinger и Friedrich Wegener [4]. Их описание относилось к 70-летнему врачу с нефритом, артритом и хроническим синуситом. Морфологическая картина заболевания характеризовалась васкулитом и развитием гранул с деструкцией костей черепа и носовой перегородки. Сочетанное поражение было интерпретировано как форма узелкового полиартериита, а не как самостоятельное заболевание, а развившийся патологический процесс связывался с изменениями в «старых» сосудах.

В 1933 г. Robert Rössle опубликовал два наблюдения, касающиеся пациентов с васкулитом и некрозом слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В 1966 г. F. Wegener описывает три случая гранулематоза с полиангиитом, которые он наблюдал у молодых пациентов (мужчины 38 лет и двух женщин – 33 и 36 лет), при этом им впервые выделяются данные заболевания в самостоятельную нозологию, что в последствии станет причиной эпонимического названия патологии. Описанные им случаи заболевания длились от 4 до 7 мес., начинались с язвенно-некротического поражения верхних дыхательных путей, ринита, стоматита, фарингита, ларингита и трахеита. У двоих пациентов отмечалось развитие перфорации носовой перегородки, в свою очередь, у мужчины разрушение носовой перегородки привело к формированию седловидного носа. В лабораторных маркерах автором были отмечены следующие изменения: ускорение скорости оседания эритроцитов, умеренная анемия, гематурия в сочетании с протеинурией. Заболевание имело клинические признаки сепсиса с гектической лихорадкой до 39,5°C, а также характеризовалось развитием гломерулонефрита с прогрессирующей почечной недостаточностью. Все наблюдаемые пациенты погибли. Гистологическое исследование аутопсийных материалов характеризовалось гранулематозными изменениями в сочетании с распространенным васкулитом.

В доступных открытых зарубежных источниках приведена статистика общей заболеваемости ГВ, регистрирующая 10-30:1000000 человек в год, с небольшим преобладанием мужчин в соотношении 1,5:1 случаев [5]. ГВ редко встречаются у детей, с возрастом отмечается увеличение заболеваемости с пиком случаев в возрастной группе от 65 до 74 лет, которая составляет порядка 6:100000. В частности, в европейской популяции заболеваемость ГВ находится в диапазоне 10-24:1000000. В доступной отечественной литературе нам не удалось найти достоверных статистических и эпидемиологических данных по ГВ в России.

Клиническое течение ГВ предполагает четыре последовательные стадии [6]: 1-я стадия, или гранулематозно-некротический васкулит – протекает с проявлениями гнойно-некротического или язвенно-некротического риносинусита, назофарингита и ларингита, а также с деструктивными изменениями тканей носовой перегородки и глазниц; 2-я стадия, или легочный васкулит – воспалительный процесс затрагивает паренхиму легких; 3-я стадия, или генерализованный васкулит – наблюдаются множественные очаги поражения, которые локализируются в нижних дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, почках, а также в сосудах и артериях; 4-я или терминальная стадия – вызывает легочно-сердечную или почечную недостаточность, которые в течение года приводят к смерти больного.

## Методика

Проведено комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических, лабораторных (общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-генетических) и инструментальных (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ) методов исследований пациента. Подробно описываются терапевтический и хирургический способы лечения больного.

## Результаты исследования и их обсуждение

Пациент был госпитализирован 4 февраля 2021 г. в инфекционный госпиталь с диагнозом: Двухсторонняя полисегментарная пневмония. Состояние после торакоскопической резекции левого легкого. Кровохарканье. Больной был направлен участковым терапевтом поликлиники, доставлен каретой скорой медицинской помощи. При поступлении предъявлял жалобы на субфебрильную лихорадку до 37,5°C, сухой кашель с прожилками алой крови, головную боль. Сатурация без донации кислорода при измерении пульсоксиметром составляла 98%. ЧДД 20 в мин. АД 160/80 мм. рт. ст., пульс 115 уд/мин., аритмичный.

Из анамнеза заболевания было установлено: считает себя больным с июля 2020 г., когда стал отмечать снижение слуха в правом ухе, в связи с чем, обращался к оториноларингологу поликлиники, амбулаторно выполнена миринготомия – хирургическое вмешательство по рассечению двух задних квадрантов барабанной перепонки на всем их протяжении. 27.07.2020 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ) – выявлена МР-картина структурных изменений правой гемисферы мозга, вероятно воспалительного характера (субдуральная эмпиема?), структурные изменения височной кости также вероятно воспалительного характера. В связи с указанными изменениями больной был госпитализирован в оториноларингологическое отделение одной из городских клиник Волгограда, где повторно

выполнена мириготомия справа, проведено лечение в объеме: нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальная терапия, анальгетики. Согласно представленному выписному эпикризу пациент выписан в удовлетворительном состоянии, после амбулаторного этапа лечения приступил к труду – работает водителем легкового автомобиля.

В связи с эпизодическими приступами выраженной головной боли 13.10.2020 г. пациенту проведена повторная МРТ ГМ – выявлены утолщения твердой мозговой оболочки с активным накоплением контрастного вещества в лобной, теменной и височной областях, а также в задней черепной ямке справа (вероятнее, воспалительного характера).

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выполнена 22.10.2020 г. – выявлены изменения в 9 сегменте левого легкого, которые интерпретированы как новообразование нижней доли левого легкого диаметром 20 мм. В связи с выявленным новообразованием больной госпитализирован в Волгоградский областной клинический онкологический диспансер (ВОКОД), где 10.11.2020 г. подвергнут оперативному лечению в объеме видеоассистированной атипичной резекции нижней доли левого легкого. Макропрепарат – ткань легкого с участками серого цвета, при срочном гистологическом исследовании выявлены карнификаты. Послеоперационно изучен микропрепарат: в ткани легкого отмечено полнокровие сосудов с эритроцитарными стазами, очаговые кровоизлияния, интерстициальный и альвеолярный отек, диффузно-очаговые скопления в просвете альвеол десквамированных альвеоцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, единичные гигантские многоядерные клетки, в просвете бронхиол слущенный эпителий с примесью нейтрофилов, отмечены очаги некроза. Заключение морфолога – пневмония.

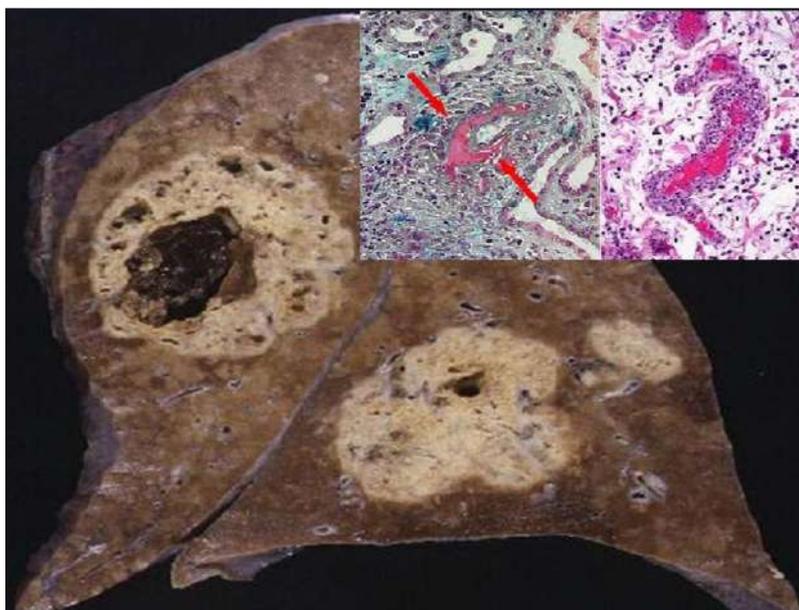


Рис. 1. Макро- и микропрепарат легочной ткани при ГВ (собственное наблюдение)

В послеоперационном периоде, 12.11.2020 г. в условиях ВОКОД произведено лабораторное обследование: ОАК: эритроциты –  $3,87 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 106 г/л, тромбоциты –  $288 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $12,8 \times 10^9/л$ , эозинофилы – 0%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 79%, лимфоциты – 10%, моноциты – 10%; глюкоза (венозная кровь) – 7,35 ммоль/л; биохимический анализ крови: общий билирубин – 10,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАт) – 28,7 Е/л, аспаратаминотрансфераза (АсАт) – 11,5 Е/л, мочевины – 8,8 ммоль/л, креатинин – 88,7 мкмоль/л.

За время госпитализации в ВОКОД пациент получал лечение в объеме: Амоксиклав 1200 мг в/в за 30 минут до операции (антибиотикопрофилактика); Эниксум 0,4 мг п/к – профилактика тромбоэмболических осложнений; в послеоперационном периоде Транексамовая кислота 750 мг в/в, 12,5% Этамзилат 6,0 в/в – гемостатическая терапия. 11.11.2020 г. и 13.11.2021 г. также в ВОКОД выполнены контрольные рентгенографии ОГК в послеоперационном периоде – без легочно-плевральных осложнений.

Период стационарного лечения в ВОКОД составил 4 суток (реализация принципа Fast Track Surgery и санитарно-противоэпидемических мероприятий в связи с COVID-19). При направлении на амбулаторный этап лечения выставлен диагноз: Карнифицирующая пневмония легких.

Состояние после видеоассистированной атипичной резекции нижней доли левого легкого от 10.11.2020 г. Последствия воспалительных болезней центральной нервной системы в виде стойкого цефалгического синдрома. Невралгия тройничного нерва справа после перенесенной эмпиемы. Через 5 мес. после дебюта заболевания отмечена негативная динамика: усиление жалоб на головную боль в лобно-височной области справа давящего характера, боль за глазницей справа, усиливающаяся при ярком свете, общую слабость, приведшими к нетрудоспособности. 13.12.2020 г. повторно выполнена МРТ ГМ – выявлена МР-картина синдрома экстрааксиального пахименингеального (дурального) распределения контрастного вещества правой половины головного мозга и менингит задней черепной ямки, возможно отогенного характера.

Учитывая МР-картину, пациент госпитализирован в неврологическое отделение Волгоградской областной клинической больницы №1, где выставлен диагноз: Менингит неуточненный. Хронический сфеноидит справа, обострение. Смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость двухсторонняя 1 степени. 22.12.2020 г. выполнена очередная МРТ ГМ с контрастированием препаратом «Магневист» 15 мл. Из протокола исследования: Отмечено утолщение и активное накопление контраста оболочками мозга (больше в правой гемисфере и задней черепной ямке). В основной пазухе воспалительные изменения с горизонтальным уровнем жидкости. В правом сосцевидном отростке признаки хронического воспалительного процесса. Заключение: МР-признаки менингита. Наружная гидроцефалия. 28.12.2020 г. выполнена компьютерная томография (КТ) правой височной кости: Справа – ячейки сосцевидных отростков частично заполнены содержимым. Барабанная полость пневматизирована. В основной пазухе слева имеется содержимое. Слизистая верхнечелюстных пазух утолщена. Заключение: Правосторонний отит. Сфеноидит.

Проведено консервативное лечение: Пиридоксина гидрохлорид 1,0 × 1 р/с, в/м; Цианокобаламин 500 мкг × 1 р/с, в/м; Дексаметазон 8 мг × 1 р/с, в/м; Омепразол 20 мг × 2 р/с; L-лизина эсцинат 10 мл на 0,9% Натрия хлорида 200 мл × 1 р/с, в/в кап.; Кеторолак 1,0 в/м при боли; Амитриптилин 12,5 мг × 1 р/с, внутрь на ночь; 25% Магния сульфат 10 мл на 0,9% Натрия хлорида 200 мл × 1 р/с, в/в кап.

Период стационарного лечения в неврологическом отделении составил 14 суток, после чего пациент продолжил лечение амбулаторно в поликлинике по месту жительства, к трудовой деятельности в связи с сохраняющейся нетрудоспособностью не приступал. 22.01.2021 г. выполнена КТ ОГК: в сравнении с ранее проведенной КТ ОГК от 22.10.2020 г. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества и размеров участков консолидации легочной ткани в легких с обеих сторон и появления участков распада в структуре отдельных из них (наиболее крупные с сегменте 1 справа до 32×26 мм), состояние после резекции нижней доли левого легкого в зоне резекции визуализируется наиболее крупный участок консолидации легочной паренхимы неправильной формы с сохранением просвета бронхов на этом фоне, приблизительным размером до 59×42 мм – выявленные изменения более вероятно обусловлены двухсторонним полисегментарным воспалительным процессом в виде отдельных инфильтратов в легочной паренхиме (с тенденцией к распаду), могут быть обусловлены грибковой этиологии или другим системным инфекционным поражением.

Во исполнение мер по предупреждению возникновения и распространения COVID-19 в Волгоградской области и согласно порядку оказания медицинской помощи на основании актуальных на тот момент временных методических рекомендаций Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 пациенту П. при госпитализациях дважды (03.11.2020 г., 16.12.2020 г.) выполнялись носороглоточные мазки с последующим исследованием методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР), давшие отрицательные результаты.

С 01.02.2021 г. у пациента появился кашель с прожилками алой крови, инспираторная одышка в покое, усиливающаяся при бытовой физической нагрузке. 02.02.2021 г. возникли симптомы нижних мочевых путей, на фоне аденомы простаты появилось нарушение опорожнения с развитием острой задержки мочи, разрешенная установкой уретрального катетера Фолея 14 Fr.

За время краткосрочного стационарного лечения в ВОКБ №3, составившего 2 сут., пациенту было проведено лечение в объеме: Дексаметазон 20 мг на 0,9% натрия хлорида 200 мл в две инфузии в/в кап., Цефтриаксон 2000 мг на 0,9% натрия хлорида 200 мл × 1 р/с, в/в, Трамадол 2 мг в/м при боли, Фуросемид 40 мг × 1 р/с, в/м, Омепразол 20 мг × 2 р/с, внутрь, Амброгексал 8 мг × 3 р/с, внутрь, Карбамазепин 200 мг × 2 р/с, внутрь, Аллапинин 25 мг × 2 р/с, внутрь, Ивабраин 2,5 мг × 2 р/с, внутрь.

Кроме того, было проведено клинико-лабораторное исследование в объеме: определение группы крови и резуса фактора – В (III) Rh (+) положительная; коагулограмма: протромбиновое время

(ПВ) – 16,8 с., протромбиновый индекс (ПИ) – 90%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,11, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 27,9 с., фибриноген – 10,58 г/л; ОАК: эритроциты –  $3,81 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 97 г/л, гематокрит – 28,4%, цветной показатель – 0,77, тромбоциты –  $513 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $11,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 12%, сегментоядерные – 75%, лимфоциты – 9%, моноциты – 3%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 15 мм/ч; биохимический анализ крови: общий билирубин – 7,9 мкмоль/л, АлАт – 193,7 Е/л, АсАт – 134,7 Е/л, щелочная (ЩФ) – 260 Е/л, гамма-глутаминтрансфераза (γ-ГТ) – 249,2 Е/л, мочевины – 3,8 ммоль/л, креатинин – 90,7 мкмоль/л, общий белок – 64,2 г/л; глюкоза крови из вены – 7,6 ммоль/л; ОАМ: цвет – желтый, прозрачность – слабо мутная, плотность – 1010, белок – 0,3 г/л, глюкоза – 2,8 ммоль/л, pH – кислая, лейкоциты – 4-5 в п/зр., эритроциты – 50-60 в п/зр., эпителий плоский – 2-3 в п/зр., слизь – небольшое к-во в п/зр., бактерии – небольшое к-во в п/зр.; молекулярно-генетическое исследование (ПЦР на РНК коронавируса SARS-CoV-2) – мазок из носоглотки – не обнаружено; определение антигена SARS-CoV-2 в биологических жидкостях методом иммунохроматографического анализа (ИХА) экспресс-тест «XEMA Тест CoviNAg» – отрицательно; серологический анализ крови на IgM и IgG к SARS-CoV-2: IgM – отрицательно, IgG – положительно (ИП – 2,76); анализ крови на D-димер – 267,5 нг/мл; ферритин – > 2000 нг/л; С-реактивный белок (СРБ) – 84,23 мг/л; прокальцитонин – 0,32 нг/л.

Представляется необходимым прокомментировать полученные результаты: 1) распространенность В (III) Rh (+) положительной группы крови в популяции составляет порядка 20,5%, нам не удалось найти исследований, показывающих заболеваемость и/или прогноз ГВ в зависимости от группы крови, что в свою очередь требует дополнительного изучения; 2) лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом не исключает наличие вторичных бактериальных осложнений; 3) повышение уровня С-реактивного белка и фибриногена говорят о наличии острой системной воспалительной реакции; 4) нормальный уровень прокальцитонина свидетельствует о малой вероятности развития септических осложнений на момент проведения исследования; 5) сниженные показатели эритронов говорят о наличии гипохромной железодефицитной анемии в результате кровопотери, что в свою очередь является одним из лабораторных симптомов ГВ; 6) ферритин, являясь острофазным белком, свидетельствует о наличии острой системной воспалительной реакции, его повышение также обусловлено наличием анемии; 7) тромбоцитоз и повышенный уровень D-димера настораживают в отношении тромбоэмболических осложнений; 8) повышения уровня печеночных трансфераз свидетельствует о цитолитическом синдроме, что может быть связано с токсическим действием фармакотерапии, а повышение уровня ЩФ и γ-ГТ может быть связано с синдромом холестаза; 9) выявленная гипопропротеинемия может быть объяснена нарушением синтетической функции печени на фоне имеющегося гепатита – наиболее вероятная причина, нарушением всасывания белка из-за воспалительных процессов в кишечнике и/или недостатком питания (алиментарный фактор); 10) интерпретация ОАМ затруднена в связи с наличием катетера Фолея, выявленные изменения, в частности гематурия, может быть, как следствием травматизации мочевого пузыря, так и лабораторным симптомом нефротоксического процесса. Кроме того, в начале заболевания ГВ, как правило, присутствует умеренная гематурия, протеинурия и глиалинурия; 11) невысокая гипергликемия может быть объяснена парентеральным приемом глюкокортикостероидов, но требует дополнительного исследования с целью исключения нарушения толерантности к глюкозе или дебюта сахарного диабета 2 типа. 12) согласно результатам проведенной серологической диагностики следует заключить, что пациент анамнестически переболел COVID-19, об этом свидетельствует наличие у него IgG к SARS-CoV-2. На фоне имеющегося поражения легких не представляется возможным достоверно определить в какой форме протекала указанная инфекция и ее роль в течении ГВ.

В качестве ключевых лабораторно-клинических анализов, играющих ключевую роль, выступают такие показатели как количество лейкоцитов и СОЭ в ОАК, СРБ, уровень фибриногена, фактор Виллебранда, уровень эндотелина-1, циркулирующих в кровотоке десквамированных эндотелиальных клеток, число которых достоверно коррелирует с клинической активностью васкулита. Кроме того, исследованию подлежит определение антител к цитоплазме нейтрофилов. Маркером ГВ являются антитела к цитоплазме нейтрофилов, которые связываются с антигенами, экспрессируемыми нейтрофилами (протеиназой-3, миелопероксидазой) и могут вызвать дегрануляцию этих клеток с высвобождением протеолитических ферментов. Для оценки функции почек определяют уровень креатинина, мочевины, электролитов сыворотки, проводят подсчет скорости клубочковой фильтрации и оценивают показатели ОАМ.

Представленная рентгенограмма органов ОГК в прямой проекции (рис. 2) иллюстрирует патологические изменения за счет наличия участков уплотнения легочной ткани – диффузная инфильтрация без четких контуров: справа сегменты 2-4, 6, 10; слева – сегменты 1, 2, 4, 5. Вовлеченность паренхимы легких составляет от 50 до 75%. Корни легких малоструктурны,

легочный рисунок умеренно усилен. Диафрагма с ровным контуром. Плевральные синусы свободны. Сердце с умеренно увеличенным правым желудочком. Тень аорты усилена. При этом рентгенолог сделал заключение о наличии двухсторонней пневмонии с высокой типичной картиной COVID-19. Несмотря на специфичные для ГВ изменения, рентгенологом, интерпретировавшим рентгенограмму, описаны воспалительные изменения в легочной ткани и сделан вывод о наличии вирусной пневмонии. Это может быть объяснено поточностью пациентов инфекционного стационара, отсутствием настороженности в отношении ГВ, а также отсутствием у конкретного врача лучевой диагностики личного опыта.

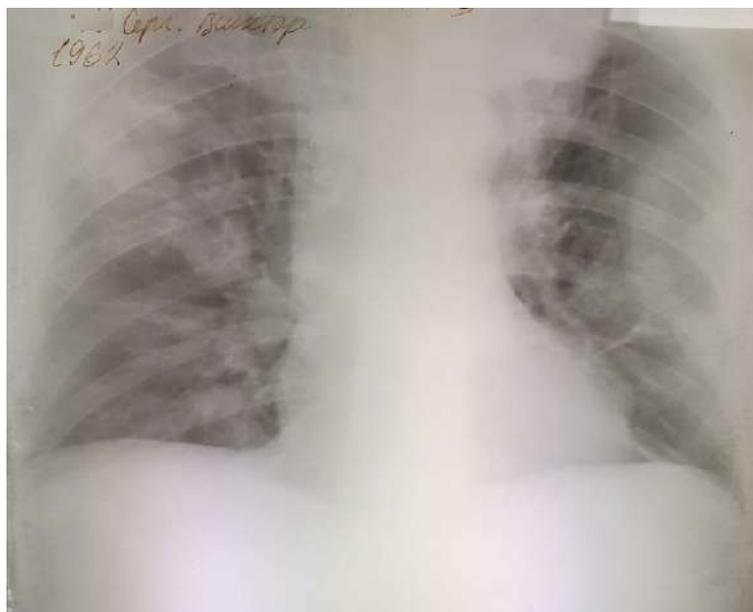


Рис. 2. Рентгенограмма ОГК пациента П. (собственное наблюдение)

Выполненная КТ и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОГК (рис. 3) позволили описать следующие изменения: легочные поля обычной формы и конфигурации. Справа и слева во всех отделах по периферии легочных полей определяются множественные полостные фокусы инфильтрации, дренирующиеся выражено деформированными инфильтративными утолщенными бронхами. Также местами фокусы с множественными полостями. Внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ) имеют обычную форму, размеры и плотностные показатели. В структуре ВГЛУ нижней паратрахеальной, бифуркационной, правой бронхопюльмональной группы кальцинаты. Средостение не смещено. Просвет трахеи и главных бронхов не изменен. Патологических объемных образований в переднем, среднем, заднем отделах средостения не выявлено. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров. Основные внутригрудные сосуды и сосуды, отходящие от аорты не изменены. При этом именно лучевой диагност выстраивает дифференцированный диагностический ряд и рекомендует КТ-картину клинически дифференцировать между микотическим поражением легких, муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, а также ГВ. Данных за пневмонию, в том числе ассоциированную с COVID-19, специалистом не получено. Являясь основным методом лучевой диагностики КТ ОГК, позволило отвергнуть наличие пневмонии и выстроить вероятный дифференциальный ряд, в который, в том числе, вошел ГВ. Заподозрить наличие ГВ позволил личный опыт врача, интерпретировавшего результаты исследования (специалист с более чем десятилетним опытом работы трижды встречал в своей практике данное заболевание, в частности, проходя курс повышения квалификации в клиниках Санкт-Петербурга).

Наметившийся вероятный диагноз ГВ, симптомы нижних мочевых путей и ранее имевшая место острая задержка мочи, потребовали выполнения ультразвукового исследования (УЗИ) почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Данное исследование было выполнено трансабдоминальным датчиком: Правая почка – расположение обычное, размеры не изменены: 131×58 мм, контуры ровные, паренхима сохранена, толщина 20 мм, структура умеренно неоднородна, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена. Левая почка – расположение обычное, размеры не изменены: 125×59 мм, контуры ровные, паренхима сохранена, толщина 21 мм, структура умеренно неоднородна, ЧЛС не расширена. В верхней чашечке единичные гиперэхогенные структуры до 3 мм с нечеткой акустической тенью. Надпочечники не увеличены.

Мочевой пузырь наполнен через уретральный катетер Фолея, объем наполнения 130 мл – удовлетворительный. Внутренний контур мочевого пузыря неровный, стенка 5 мм. Полость мочевого пузыря анэхогенная в просвете определяется наполненный баллон катетера. Предстательная железа: 45×51×41 мм, контуры ровные, нечеткие, объем 45 см<sup>3</sup>. Эхогенность понижена, структура неоднородна за счет кальцинатов. Имеется умеренный внутривезикулярный рост. Заключение: Диффузные изменения в паренхиме обеих почек. Мочекаменная болезнь – конкременты левой почки. Гиперплазия предстательной железы на фоне диффузных изменений в ней и наличия кальцинатов. Почти также часто, как и легкие, при ГВ поражаются почки, что при сочетанном поражении указанных органов позволяет ряду авторов в ГВ выделять респираторно-ренальную форму узелкового периартериита. Симптомы поражения почек чаще всего проявляются на высоте развития заболевания, в период генерализации процесса или в его финале. В начале ГВ они недостаточно выражены и проявляются, как правило, лишь в виде умеренной гематурии, протеинурии и глиалинурии.

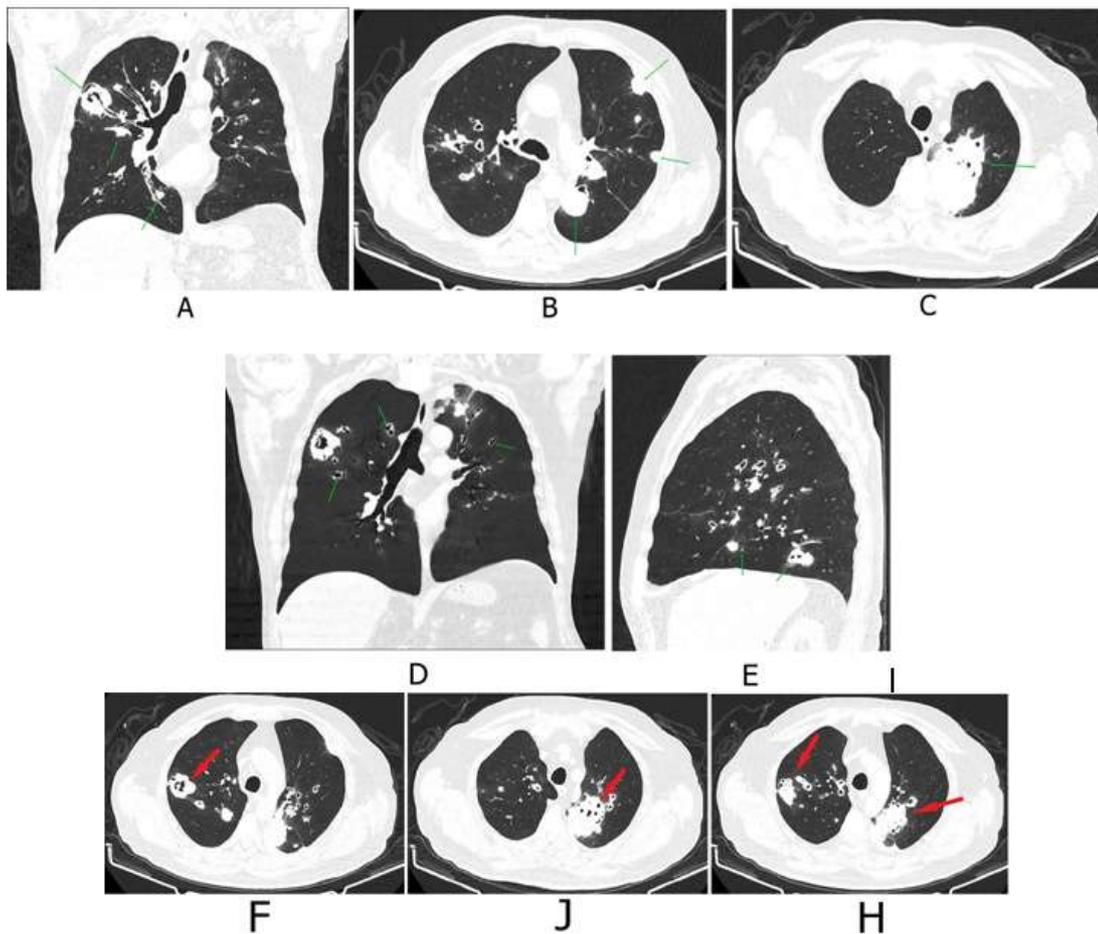


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография ОГК пациента П. (собственное наблюдение). А – перибронховаскулярные солидные узелки разных размеров с неровными контурами, сливающиеся в конгломераты; В – субплевральные солидные узелки разных размеров с неровными контурами; С – субплевральная консолидация клиновидной формы как вследствие инфаркта легочной ткани; D – кровоизлияния, проявляющиеся участками «матового стекла» вокруг узелков и консолидаций; E – кавитации в узелках с неровными толстыми стенками и бронхоэктазы; F-H – фокусы поражения легочной ткани, в основе которых лежит распространенное воспаление мелких сосудов с одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранулем макрофагального типа, показаны участки деструкции

Рутинно была выполнена и электрокардиография, показавшая синусовый (ускоренный) ритм. ЧСС 88 в мин. Резкое отклонение электрической оси сердца влево. Полную блокаду правой ножки пучка Гиса. Блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса. Частую одиночную предсердную экстрасистолию, периодически возникающую по типу бигеминии, в том числе блокированную

предсердную экстрасистолу. Гипертрофию левого желудочка. Выявленные изменения могут быть как причиной самостоятельной патологии, так и ассоциированной с ГВ. По литературным данным аритмия и тахикардия могут быть обусловлены гранулематозным миокардитом, наличие артериальной гипертензии в полиморфизме клинической симптоматики заболевания считается доказательством васкулита и обнаруживается у 50% больных ГВ.

### **Обсуждение результатов исследования**

Анализ совершенных врачебных ошибок, касающихся рассматриваемого клинического кейса, установил наличие диагностических и организационных ошибок, которые имели как объективные, так и субъективные причины. В качестве объективных причин нужно указать следующие: относительность и неконкретность медицинских знаний – постулаты и диагностические программы, изложенные в руководствах и монографиях, касаются наиболее частых вариантов клинических проявлений, но нередко у постели больного врач сталкивается с нетипичным течением патологического процесса; различия врачей по опыту, знаниям, уровню подготовки; различия в оснащении медучреждений безусловно сказываются на уровне диагностики; появление новых заболеваний, или известных, но давно забытых, а также наличие сочетанных патологий.

Анализируя приведенный клинический случай, ретроспективно было установлено, что от дебюта заболевания до постановки правильного диагноза прошло 9 мес. Через 5 мес. отмечено поражение левого легкого, оставаясь без необходимого лечения болезнь прогрессировала и через 7 мес. имело место билатеральное поражение легочной ткани. В связи с редкостью ГВ, незнакомства с указанной патологией врачей общеклинической сети, а также во многом из-за специализации докторов на исключительно специфичной патологии, своевременная диагностика и лечение оказались невозможными.

Манифестацией заболевания у пациента П. явилось поражение придаточных пазух в виде правостороннего сфеноидита и органа слуха – правостороннего отита, а вместе с этим развитием вторичного менингита. Именно поражение ЛОР-органов (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, синусит) рассматривается как локальное проявление при ГВ [7]. Можно предположить, что боль за глазницей справа, усиливающаяся при ярком свете, на которую указывал больной, может быть обусловлена формированием гранулемы мягких тканей орбиты.

Касаясь структуры локализации поражения органов и тканей при ГВ, по сводным литературным данным можно определить [8-10]: ЛОР-органы поражаются с частотой 90%, легкие – 50-95%, почки – 80%, суставы – 60%, глаза – 50%, генерализованная форма (пурпура, папулезно-некротические элементы над крупными суставами, напоминающие ревматоидные узелки, гангренозная пиодермия с множественными обширными и глубокими участками некроза мягких тканей) встречается в 45%, поражение периферической нервной системы регистрируется в 25% и желудочно-кишечного тракта в 20-25%.

Авторы, изучающие ГВ, подчеркивают наличие антибиотикорезистентности, волнообразность течения заболевания с чередованием периодов обострения и спонтанной ремиссии [11]. На основании этого возможно предположить, что проводимое в начале заболевания лечение лишь частично имело патогенетическую направленность в отсутствии точного диагноза ГВ.

Дебют ГВ стартовал с поражения внутреннего уха справа и придаточных пазух, что стало причиной выполнения правосторонней миринготомии, однако, не являясь патофизиологическим методом лечения, удовлетворительного эффекта от проведенного хирургического лечения не наступило. По мере прогрессирования ГВ и появления фокусов поражения в левом легком, больной ввиду онкологической настороженности был направлен в онкодиспансер и подвергнут оперативному лечению, которое по своему результату оказалось лишь диагностическим, исключив онкологический процесс, но при этом не предоставив уточненного диагноза.

### **Заключение**

Таким образом, заболевание в своем дебюте имело подострое течение, постепенно перешедшее в хроническую форму, начавшись с поражения придаточных пазух носа и среднего уха справа (1-я стадия), на момент установления диагноза достигло 2-й стадии, проявившейся гранулематозом с полиангиитом легочной ткани. Верификация достоверного прижизненного диагноза ГВ в условиях инфекционного госпиталя явилась, вероятнее всего, случайной (авторы впервые в своей

практике столкнулись с ГВ) и основывалась на анализе клинико-анамнестических и инструментальных данных. Для определения лечебной тактики потребовалось проведение мультидисциплинарного консилиума. При проведении дифференциальной диагностики и исключенной вирусной COVID-19 ассоциированной пневмонии потребовался перевод пациента в профильное лечебное учреждение стационарного типа, поскольку процент поражения легочной ткани оставался весьма значительным.

В связи с тем, что наиболее рутинным методом лучевой «старт-диагностики» в нашей стране остается рентгенологический, для топического описания патологического процесса представляется удобным ориентация на общепринятое сегментарное деление легких с проекцией на рентгенограммы в двух проекциях. В качестве «золотого стандарта» инструментальной диагностики неизменно остается гистологическое исследование пораженной ткани (слизистой оболочки носа, ткани легкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой в ходе оперативных вмешательств или путем биопсии, с обнаружением фибриноидного некроза и воспаления стенки сосудов в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулемами. Задача морфолога правильно интерпретировать результаты исследования, предложив клиницисту версию соответствия морфологической картины проявлением ГВ.

В рутинной практике должны широко использоваться методы лучевой и радиоизотопной диагностики ОГК: рентгенография, КТ, МРТ, а при подозрении на ГВ, такие как сцинтиграфия с галлием-67 и позитрон-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой.

Отсутствие достоверного диагноза, учитывая редкость рассматриваемого заболевания, привело к несвоевременно начатому лечению, прогрессированию болезни, необоснованно излишней лучевой нагрузке и оперативному лечению. Безусловно, залогом успешной курации больных с рассматриваемой патологией является своевременная диагностика, однако как показывает практика, в современных реалиях отечественного здравоохранения зачастую является проблематичной. Относительно благоприятный прогноз ГВ возможен при условии лечения пациента на базе специализированного отделения с применением современных подходов и в рамках действующих регламентирующих документов.

При отсутствии правильного лечения прогноз течения ГВ неблагоприятный – 93% пациентов погибает в период от 5 месяцев до 2 лет. Проведение иммуносупрессивной терапии способствует улучшению состояния у 90%, а у 75% пациентов позволяет добиться стойкой ремиссии. Период ремиссии в среднем продолжается около 1 года, после чего у 50% пациентов наступает новое обострение. Прогрессирующее течение ограниченного ГВ, несмотря на иммуносупрессивную терапию, отмечается у 13% заболевших. Пациенты с ГВ должны находиться на диспансерном учете у ревматолога. Мероприятий по профилактике ГВ на сегодняшний день не разработано.

## Литература (references)

1. Fujimoto S., Watts R.A., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. // *Rheumatology*. – 2011. – V.50, N10. – P. 1916-1920.
2. Herlyn K., Buckert F., Gross W.L. Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany // *Rheumatology*. – 2014. – V.53, N5. – P. 882-889.
3. Hunder G.G., Arend W.P., Bloch D.A. et al. Criteria for the classification of vasculitis // *The American College of Rheumatology*. – 1990. – V.33, N8. – P. 1065-1067.
4. Knight A., Sandin S., Askling J. Increased risk of autoimmune disease in families with Wegener's granulomatosis // *Rheumatology*. – 2010. – V.37, N12. – P. 2553-2558.
5. Knight A., Sandin S., Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease // *Rheumatology*. – 2008. – V.58, N1. – P. 302-307.
6. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. Criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // *The American College of Rheumatology*. – 1990. – V.33, N8. – P. 1101-1107.
7. Mahr A.D., Neogi T., Merkel P.A. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2006. – V.24, N2. – P. 82-91.
8. Popa E.R., Stegeman C.A., Abdulahad W.H. et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis // *Rheumatology*. – 2007. – V.46, N6. – P. 1029-1033.
9. Watts R.A., Lane S., Scott D.G. What is known about the epidemiology of the vasculitides? // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. – 2005. – V.19, N2. – P. 191-207.

10. Watts R.A., Mahr A., Mohammad A.J. et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis // *The Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2015. – V.30, N1. – P. 14-22.
11. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis // *Rheumatology*. – 2012. – V.51, N5. – P. 926-931.

### **Информация об авторах**

*Мяконький Роман Викторович* – врач инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», хирург. E-mail: mrv\_komissar@mail.ru

*Каплунов Кирилл Олегович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, эксперт консультативной бригады по лечению COVID-19 комитета здравоохранения Волгоградской области, инфекционист. E-mail: kkaplunovtmss@yandex.ru

*Краюшкин Сергей Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой амбулаторной и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, терапевт. E-mail: 892725855050@mail.ru

*Гасанов Илкин Избал оглы* – врач инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», аспирант кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кардиолог. E-mail: ilkininio@mail.ru

*Дудкина Анастасия Александровна* – врач клинической лабораторной диагностики инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3». E-mail: wwwdis2013@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.