

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК [616.13-031.63-002.28]-06:616.24

В.Г.Подопригорова, Н.В.Прудникова, Г.И.Иванова, Т.Н.Маринич

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВАГЕНЕРА В ПРАКТИКЕ ПУЛЬМОНОЛОГА

Смоленская государственная медицинская академия; областная клиническая больница, г. Смоленск

В 1939 г. Вегенер впервые описал 3 случая системного гранулематозного васкулита и выделил классическую триаду, включающую в себя некротическое гранулематозное воспаление верхних и нижних дыхательных путей, системный васкулит мелких артерий и вен, очаговый некротический гломерулонефрит. В самостоятельную нозологическую единицу заболевание было выделено в 40-х гг. XX в., и до недавнего времени диагноз распознавали лишь постмортно. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости гранулематозом Вегенера, в связи с чем прижизненный диагноз болезни перестал быть редкостью. В настоящее время в литературе имеется описание более 150 случаев гранулематоза Вегенера с различной локализацией процесса, степенью выраженности клинических симптомов и длительностью течения [1].

В 1990 г. Американской ревматологической коллегией приняты критерии гранулематоза Вегенера. Они включают в себя воспаление носа или рта с гнойными кровотокающими выделениями из носа; язвы в полости рта; рентгенологические изменения в легких — наличие узлов, инфильтратов или полостей; наличие патологии в моче — микрогематурия или цилиндрурия; по данным биопсии — наличие гранулематозных инфильтратов в стенках артерий или периваскулярно [2].

Этиология заболевания неизвестна. Системный характер васкулита, обширные гранулематозные реакции по типу некротических гранулем, преимущественно в дыхательных путях, позволяют думать о ведущих аутоиммунных механизмах болезни. Возможно, гранулематоз Вегенера является проявлением aberrантной реакции гиперчувствительности к неизвестному антигену, проникающему через верхние дыхательные пути. Провоцируют болезнь острые респираторные заболевания, охлаждение, инсоляция, травмы, лекарственная непереносимость и др. В настоящее время получены доказательства иммунных нарушений при гранулематозе Вегенера. При исследовании биоптатов почек найдены депозиты иммунных комплексов с IgG и комплементом суб-

эпителиально и в базальной мембране клубочков. Изменения некоторых иммунологических показателей в сыворотке больных гранулематозом Вегенера (IgA, C3, IgE), а также обнаруженные антитела к гладкой мускулатуре позволяют высказать в пользу аутоиммунной природы заболевания [3].

Гигантоклеточный гранулематозно-некротический васкулит — гранулематоз Вегенера — наблюдается чаще у мужчин, средний возраст больных при установлении диагноза — 40 лет. Частота поражения органов распределяется следующим образом: наиболее часто поражаются ЛОР-органы — 92 % случаев. Ранние признаки гранулематоза Вегенера в 93,9 % наблюдаются в полости носа, околоносовых пазухах. У 33,3 % больных развиваются острые и хронические секреторные, гнойные отиты среднего уха, нередко с осложненным течением [4]. Частота поражения почек при генерализованной форме гранулематоза Вегенера приближается к 100 %. Артериальная гипертензия при данном заболевании редка, что объясняется, по мнению *Н.Е.Ярыгина* и *К.А.Горной*, распространенными деструктивными изменениями сосудов клубочков без развития диффузных склеротических изменений. Однако в последние годы в связи с удлинением сроков жизни больных и изменением течения болезни артериальная гипертензия при гранулематозе Вегенера стала встречаться чаще. Поражение бронхов и легких приближается к 100 %, патология суставов выявляется в 72 %, кожа и мышцы поражаются в 40–50 % случаев, поражение глаз встречается, по данным разных авторов, у 41–43 % больных, неврологические симптомы выявляются у 40 %, поражение сердца — у 28 %, желудочно-кишечный тракт поражается редко. Для гранулематоза Вегенера характерны лихорадка неправильного типа и лабораторные признаки: увеличение СОЭ (100 %), лейкоцитоз более 10 000 (68 %), анемия (36 %) [3].

Заболевание начинается с поражения верхних отделов дыхательных путей и проявляется стойким насморком с серозно-сукровичным гнойным отделяемым, носовыми кровотечениями, особенно патогномо-

нично возникновение гнойно-некротического и язвенно-некротического ринита, синусита, назофарингита и ларингита. В дальнейшем развивается полисиндромная клиническая картина болезни (стадия генерализации), сопровождающаяся лихорадкой, мигрирующим полиартритом или только артралгиями и миалгиями, поражением кожи (в т. ч. тяжелыми некротически-язвенными поражениями кожи лица), легких (одышкой, упорным кашлем с кровянисто-гнойной мокротой, болью в грудной клетке). При исследовании легких наблюдается клинико-рентгенологическая симптоматика очаговой или сливной пневмонии с абсцедированием и образованием полостей. На этой стадии в патологический процесс могут вовлекаться почки с развитием диффузного гломерулонефрита и быстрым прогрессированием почечной недостаточности. Лабораторные данные нехарактерны. Обычно наблюдаются яркие признаки воспалительной активности — лейкоцитоз, повышение СОЭ и др. Больные умирают от легочного кровотечения или чаще от хронической почечной недостаточности, сепсиса и массивного кровотечения в связи с перфорацией одной из язв бифуркации трахеи в аорту [5].

Между тем, во врачебной практике ранняя диагностика и, соответственно, правильное лечение гранулематоза Вегенера встречаются редко. Гранулематоз Вегенера не входит в перечень патологий, при которых проводится дифференциальная диагностика врачами не только поликлиник, но и стационаров. Чаще всего при развернутой клинической картине гранулематоза Вегенера врачи продолжают ставить диагноз пневмония, исключают опухоль, туберкулез; да и гистологическое исследование не всегда позволяет сразу поставить правильный диагноз, что и обуславливает несвоевременную диагностику заболевания. Ниже приводится клиническое наблюдение, поучительное для врачей многих специальностей, но особенно для врачей-пульмонологов.

Больной З. 1943 г. р. впервые обратился в Смоленскую областную клиническую больницу 11 июля 2000 г. с жалобами на заложенность носа, боль в носу, головную боль, кашель с небольшим отделением слизистой мокроты, инспираторную одышку, дискомфорт в грудной клетке при кашле и дыхании, субфебрильную температуру. Из анамнеза выяснено, что заболел остро 20 июня 2000 г. после охлаждения, когда появился насморк, головные боли, повышение температуры до 39,5 °С, с последующим присоединением в течение недели болей в грудной клетке при дыхании и кашле и изъязвления в области носа. В течение 3 нед. в условиях Центральной районной больницы проводилось лечение Пенициллином, Гентамицином, витаминами по поводу пневмонии. Несмотря на проведенное лечение, сохранялись изъязвления в области носа, повышенная температура по вечерам, появилась слизистая мокрота, усилились кашель, насморк, головные боли. И в связи с этим больной был направлен в областную консультативную поликлинику к оториноларингологу и пульмонологу. При осмотре ЛОР-врачом было выявлено сужение общих носовых ходов, скудное отделяемое, изъязвления в правой половине носа, что послужило поводом для предположения диагноза рак, из очага была взята биопсия. Гистологическое исследование этого материала выявило всего лишь хроническое продуктивное воспаление с очагами некроза. В связи с инспираторной одышкой и кашлем больной был

осмотрен пульмонологом, который оценил состояние больного как двухстороннюю пневмонию. При рентгенологическом обследовании с обеих сторон в нижних долях легких были выявлены фокусы сливной инфильтрации в паренхиме с нечеткими контурами очагов, малоструктурность корней легких. Заключение: двухсторонняя деструктивная очагово-сливная пневмония в нижних долях легких. В связи с имевшимися головными болями и головокружением больной был осмотрен невропатологом и нейрохирургом. Была выявлена шаткость в позе Ромберга, зрачки $D > S$.

С диагнозом двухсторонняя очагово-сливная деструктивная пневмония и опухоль носа больной был госпитализирован в пульмонологическое отделение 11 июля 2000 г. Из анамнеза жизни выяснено, что страдал хроническим пиелонефритом, были редкие простудные заболевания, аллергологический анамнез без особенностей, наследственность не отягощена. При физическом исследовании отмечались: бледность кожных покровов, гипергидроз, затрудненность дыхания через нос, изъязвления в области правой ноздри, частота дыхания — 24 в мин, укорочение перкуторного звука над проекцией легких в подлопаточных и подмышечных отделах, ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон, влажные мелкопузырчатые хрипы, границы относительной тупости сердца не расширены, тоны сердца ритмичны, АД — 160/80 мм рт. ст., пульс — 78 в мин, живот мягкий, печень и селезенка не увеличены, симптом Пастернацкого не определялся с обеих сторон. Дополнительные методы исследования выявили следующее: в анализе крови — высокий лейкоцитоз (18,3 тыс./ 10^9) со сдвигом влево (палочкоядерные — 5, сегментоядерные — 75,5 %, эозинофилы — 1 %, моноциты — 9,5 %), высокая СОЭ до 65 мм/ч. В анализе мочи — лейкоцитурия в большом количестве, эритроцитурия — 10–15 в поле зрения, протеинурия — 0,132 г/л. В биохимическом анализе — увеличение мочевины до 8,4 ммоль/л, фибриногена — до 8,5 г/л, α_2 -глобулина — 17 г/л; нарушение альбумино-глобулинового коэффициента — 0,6.

Были назначены антибиотики, Ципрофлоксацин — по 500 мг 2 раза в день, Бромгексин, поливитамины. Между тем, самочувствие больного не улучшалось: сохранялись лихорадка, одышка; усугубились заложенность носа, кашель. Через неделю безуспешного лечения, 19 июля 2000 г., была произведена повторная рентгенография органов грудной клетки, которая зарегистрировала в обеих нижних долях инфильтрацию паренхимы. В связи с этим по рекомендации клинического фармаколога было продолжено лечение антибиотиками, на фоне которого с 20 по 24 июля 2000 г. самочувствие больного стало хуже: температура поднималась до 39,4 °С, особенно в ночное время, появились бледность кожных покровов, одутловатость лица, нарушился сон. Клиническим фармакологом была проведена замена антибиотиков на Оксациклин. Тем не менее состояние больного прогрессивно ухудшалось. При исследовании мокроты (от 17, 24, 25 июля 2000 г.) атипические клетки не найдены. Посев крови был стерилен. В общем анализе крови (от 19.07.2000) выявлена анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, ускорение СОЭ: эритроциты — 3,3 тыс./ 10^{12} , гемоглобин — 110 г/л, цветной показатель — 1, лейкоциты — 12,3 тыс./ 10^9 (палочкоядерные — 6 %, сегментоядерные — 75 %, лимфоциты — 12 %, моноциты — 6 %), СОЭ — 65 мм/ч, в моче сохранялась протеинурия до 0,132 г/л. В анализе крови на иммунологический статус: Е-ПОК — 66 %, Фи — 60 %, Фи — 5,5 %, IgA — 1,17 г/л, IgM — 0,74 г/л, IgL — 15,03 г/л, ЦИК — 7,5 г/л.

Больной был повторно осмотрен ЛОР-врачом, которым выявлены опухолевидные образования правой и левой половинок носа серо-красного, тусклого цвета мягковатой консистенции, легко кровоточащие. Назначена рентгенография придаточных пазух носа, на которой обнаружены затемнения нижней половины правой Гайморовой пазухи, а слева — утолщение слизистой, взята повторная биопсия изъязвлений. 24 июля проведена бронхофиброскопия,

которая выявила в области правого главного бронха язву диаметром 1 см с воспалительным валом и переходом с устья верхнедолевого бронха на промежуточный бронх, что послужило основанием для постановки диагноза рак главного бронха. Взята биопсия слизистой оболочки правого главного бронха, при исследовании которой диагноз рак был исключен, были выявлены участки многослойного плоского эпителия, строма инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами. Слой темных клеток с нарушением дифференцировки. Заключение: хронический бронхит, плоскоклеточная метаплазия, дисплазия покровного эпителия.

Одновременно был получен результат биопсии из носа: гистологическая картина была во всех срезах идентична, представлена сливающимися некротизирующимися полиморфноклеточными, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток, гранулемами в сочетании с деструктивно-продуктивными панваскулитами, некротическим распадом ткани, развитием грануляций. Диагноз: гранулематоз Вегенера (рис. 1).

Получение гистологического заключения явилось основанием для постановки диагноза: системный васкулит, гранулематозно-некротический — синдром Вегенера, генерализованная форма (поражение верхних дыхательных путей, бронхиального дерева, легких, почек, сердца).

С 1 августа 2000 г. больному было назначено лечение Циклофосфаном 200 мл внутримышечно через день. После 1,5 мес. лечения самочувствие нормализовалось, исчезли жалобы, 8 сентября 2000 г. при цифровой контрольной рентгенографии органов грудной клетки выявлено: выраженная положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации в паренхиме легких с обеих сторон, структурирования корней. Заключение: двухсторонняя пневмония в стадии обратного развития. В анализе крови (от 07.09.2000) отмечено нивелирование анемии, нормализация количества лейкоцитов, форменных элементов крови и СОЭ: эритро-

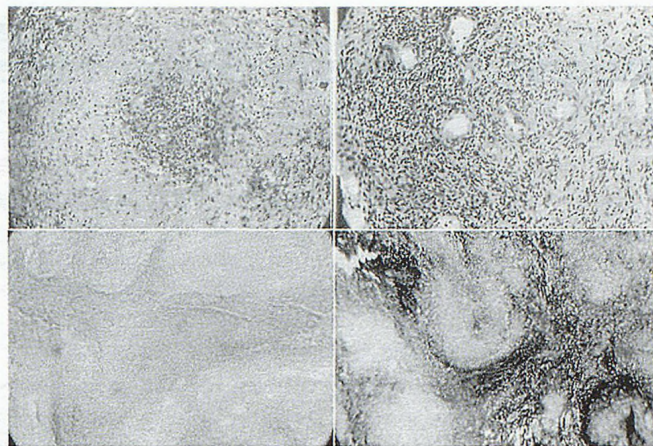


Рис. 2.

циты — $3,8 \times 10^{12}$, лейкоциты — $4,2 \times 10^9$ (палочки — 1, сегментоядерные — 69 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 4 %), СОЭ — 9 мм/ч, анизоцитоз слабо выражен.

В анализе мочи (от 22.08.2000): белок — 0,066 г/л, эпителиальные клетки — единичны в поле зрения, лейкоциты — 12–14 в поле зрения.

В последующее время, с 15 сентября по октябрь 2002 г. больной наблюдался у ревматолога, получал поддерживающую дозу Преднизолона — 10 мг; Метотрексат — 2,5 мг в неделю.

Подобные ситуации чрезвычайно редко встречаются в клинической практике. Иногда врач в течение всего периода своей профессиональной деятельности может не встретиться с данной патологией, а встретившись, не поставит правильный диагноз, как было в нашей ситуации (больной был осмотрен 12 специалистами, прежде чем ему был поставлен правильный диагноз). Основа диагноза — гистологическое исследование, а наличие некроза в области носдрей, двухстороннего воспалительного процесса в легких, нефротического синдрома, повышение СОЭ — визуальная картина данной патологии (рис. 2). Поэтому наличие подобной симптоматики у лихорадящих больных — повод для специалистов всех специальностей (ЛОР-врачей, пульмонологов, дерматологов и терапевтов) подумать о гранулематозе Вегенера. Правильная и своевременная постановка диагноза не только спасет больному жизнь, но и сделает качество жизни достаточным на долгие годы в связи с эффективной и современной иммуносупрессивной терапией данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксаумак И.К., Клишевич Б.А. Гранулематоз Вегенера. Клин. мед. 1981; 12: 83–85.
2. Комаров В.Т., Хичина Н.С., Никишина О.В. и др. Клинические варианты гранулематоза Вегенера. Клин. мед. 2001; 2: 66–68.
3. Плужников М.С., Усанов А.А., Тахтаева Н.Ю. и др. Наблюдение гранулематоза Вегенера. Вестн. оторинолар. 1997; 3: 55–57.
4. Семенкова Е. Н. Гранулематоз Вегенера: особенности клиники и современное лечение. Тер. арх. 1980; 4: 91–95.
5. Воробьева А.И. (ред.). Справочник практического врача. М.: Мир и образование; 2002.



Рис. 1.