

*Н. И. Артишевская¹, Э. А. Михневич¹, М. А. Савченко¹,
Т. Г. Раевнева¹, Т. Г. Головкин², Н. А. Кручина²*

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ (Часть II)

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «11 городская клиническая больница»²*

В первой части сообщения приведен метаанализ современной литературы об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике гранулематоза с полиангиитом.

Дифференциальный диагноз системных васкулитов представляет значительные трудности в связи с отсутствием определенных синдромов, специфичных для отдельной нозологической формы в этой группе; схожей клинической симптоматикой с целым рядом заболеваний, не относящихся к данной патологии. Впервые пациенты чаще всего обращаются с неспецифическими проявлениями, такими как лихорадка, общая слабость, артралгии, сыпь различного характера, изменения со стороны обще-клинических анализов. Однако, есть пациенты, кто впервые обратился за медицинской помощью в связи с неотложными состояниями, например – легочное кровотечение, кровохарканье, острая почечная недостаточность, инфаркт внутренних органов, абдоминальный болевой синдром, желудочно-кишечное кровотечение и др. В этом случае постановка диагноза требует проведения обширных исследований, консультаций специалистов различного профиля.

Собирая анамнез у таких пациентов, следует уточнить определенные вопросы: перенесенная накануне инфекция, прием новых лекарственных средств, наличие хронических заболеваний (гепатит С, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания печени, употребление психоактивных веществ и др.).

Особенно сложна диагностика ГПА в начале заболевания. Ведущими синдромами в этот период являются лихорадка и гранулематозные поражения ЛОР-органов и легких. Такие пациенты нуждаются в консультации врача оториноларинголога и, как правило, длительно лечатся по поводу острых респираторных вирусно-бактериальных заболеваний. Однако, сохранение лихорадки, нарастание клинических симптомов (или отсутствие улучшения) со стороны верхних дыхательных путей после адекватных курсов антибактериальной терапии определяют необходимость госпитализации больных, повторных исследований общего анализа крови и мочи, биохимического исследования крови (острофазовые показатели, функциональные печеночные и почечные тесты), выполнения компьютерной томографии головы и органов грудной клетки. На этом этапе в связи с манифестностью поражения ЛОР-органов диагноз гранулематоза с полиангиитом, как правило, предполагается.

Следовательно, для дифференциального диагноза необходимо вспомнить:

- Лихорадки неясного генеза (прежде всего субфебрилитета) [57].
- Причины очаговых поражений легких.

Сочетание язвенно-некротических поражений кожи, гематурии с выраженной патологией респираторного тракта свидетельствует о полиорганности поражения. Анализ клинических и лабораторных данных в предложенном алгоритме делает диагноз системного васкулита еще более определенным. В то же время, необходимо подтверждение исследованием ANCA, хотя реакция не всегда положительна.

На этом этапе дифференциальный диагноз проводится с другими ANCA-ассоциированными васкулитами, а так же синдромом Гудпасчера, системной красной волчанкой и др.

В частности, для синдрома Чарга–Стросс характерно отсутствие деструкции тканей верхних дыхательных путей, лечение по поводу бронхиальной астмы, гиперэозинофилия. При микроскопическом полиангиите так же не наблюдается разрушения тканей верхних дыхательных путей. Диагностика синдрома Гудпасчера в дополнение к клинике основана на обнаружении антител к базальной мембране клубочков. При системной красной волчанке кроме ярких клинических проявлений, являющихся диагностическими критериями, определяют высокоспецифичные для этого заболевания антитела к двуспиральной ДНК и Sm-антигену (Sp-рибонуклеопротеиныВ, D, E).

Наиболее похожими с ГПА со стороны верхних дыхательных путей являются клинические проявления рецидивирующего полихондрита и идиопатической срединной гранулемы лица.

Рецидивирующий полихондрит – редкое системное заболевание, предположительно аутоиммунной природы, характеризующееся рецидивирующими обострениями воспалительного процесса хрящевой ткани, приводящее к ее разрушению. Наиболее частыми и типичными клиническими признаками рецидивирующего полихондрита являются хондрит ушных раковин и хондрит хрящей носа. Хондрит хрящей носа развивается остро, часто сопровождается носовыми кровотечениями. Может произойти распад хряща с формированием «седловидной» деформации носа. На ранних стадиях заболевания поражаются хрящи гортани и трахеи, затем бронхи. Более чем в 30% случаев отмечается васкулит сосудов разного калибра. Именно «седловидная» деформация носа при рецидивирующем полихондрите и срединной гранулеме лица клинически сходна с подобным синдромом при гранулематозе с полиангиитом. Решающую роль в дифференциальном диагнозе этих заболеваний играет морфологическое исследование [58].

Идиопатическая срединная гранулема лица является Т-клеточной лимфомой. Поражает верхние дыхательные пути, включая придаточные пазухи носа. Наблюдается разрушение носа, изъязвление кожи, что не характерно для гранулематоза с полиангиитом. Опухоль может давать метастазы. При проведении дифференциальной диагностики определяют антитела к PR3 [59].

К числу заболеваний, с которыми приходится дифференцировать ГПА относятся и нозологические формы, для которых характерно развитие вторичного васкулита (васкулопатии), например болезнь Крона.

В случае отсутствия ярких признаков гранулематозного воспаления со стороны ЛОР-органов в дебюте заболевания (например, наличие лишь атрофического ринита), проявления геморрагического альвеолита с кровохарканьем, изолированного мочевого синдрома требуется исключение причины кровохарканья. В такой ситуации необходимы инструментальные исследования сердца, легких, поиск злокачественных новообразований.

Присоединение поражения почек требует проведения дифференциального диагноза с быстро прогрессирующими гломерулонефритами. Такими причинами могут быть:

- Собственно заболевания почек: мембранозный гломерулонефрит, Ig A-нефропатия.

- Системные заболевания: системная красная волчанка, пурпура Шенляйн-Геноха, криоглобулинемия, васкулит при ревматоидном артрите и др.

- Инфекционные заболевания: постстрептококковый гломерулонефрит, инфекционный эндокардит, HBV-инфекция в сочетании с криоглобулинемией.

- Злокачественные опухоли различной локализации.

- Лекарственные поражения: пеницилламин, аллопуринол при назначении больным с васкулитом.

Таким образом, завершающим этапом диагностики ГПА является определение уровня ANCA anti-PR3 и результаты морфологического исследования.

Поздняя диагностика и, следовательно, отсутствие патогенетической терапии в два раза увеличивает риск генерализации процесса [33].

Лечение. Лечение системных васкулитов проводится дифференцированно для пациентов с поражением сосудов мелко- и среднего калибра, а так же для васкулитов с поражением сосудов крупного калибра в соответствии с рекомендациями EULAR [60, 61]. Нозологические формы, включенные в группу ANCA-ассоциированных васкулитов, рассматриваются в качестве единой составляющей. А дифференцированный подход к лечению обусловлен тяжестью заболевания и urgentными осложнениями со стороны систем организма: легочные кровотечения, тяжелые поражения органа зрения, центральной нервной системы, выраженность почечной недостаточности и др.

Препаратом первого ряда для лечения системных васкулитов мелких и средних сосудов является циклофосфамид (ЦФ) [62]. Схема индукции ремиссии включает назначение высоких доз ЦФ и глюкокортикостероидов. ЦФ назначается в виде внутривенной пульс-терапии в разовой дозе 15 мг/кг (до 1 г) от 1 до 3 туров в интервалом в 2 недели. Далее инфузии повторяются в той же разовой дозе с интервалом в 3 недели или ЦФ назначают внутрь в дозе 2 мг/кг в сутки (не более 200 мг/сутки) ежедневно со снижением дозы при достижении ремиссии [63]. Во время лечения ЦФ еженедельно после каждого внутривенного введения или в начале приема препарата *per os* контролируется уровень гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов, уровень креатинина, активность ферментов печени. В случае развития лейкопении (менее $2,5 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопении (менее $100 \cdot 10^9$ /л), увеличения активности аминотрансфераз более чем в три раза лечение циклофосфамидом прекращается до купирования токсических эффектов. Появление геморрагического цистита, признаков кардиомиопатии являются противопоказанием для продолжения лечения циклофосфамидом.

Лечение ЦФ проводится в виде комбинированной терапии с глюкокортикостероидами: внутривенная терапия метилпреднизолоном (до 1 г/сутки) 3 дня подряд с последующим назначением преднизолона внутрь (до 60–80 мг/сутки) [64]. Длительное комбинированное лечение ЦФ и глюкокортикостероидами может привести к развитию побочных эффектов, прежде всего инфекционных осложнений. У больных ГПА длительное лечение ЦФ в 33 раза повышает риск развития рака мочевого пузыря; в 2,4 раза – риск развития других опухолей, в 11 раз – лимфомы [65].

При рефрактерном течении ANCA-ассоциированных васкулитов, а так же при наличии противопоказаний для назначения ЦФ используется ритуксимаб в различных вариантах введения: 375 мг/м² в неделю в течение 4 недель или 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели [66, 67, 68]. В дебюте лечения ритуксимаб сочетается с введением глюкокортикостероидов.

Альтернативой назначению ритуксимаба при рефрактерном и рецидивирующем течении ANCA-ассоциированных васкулитов является иммуносупрессивная терапия с применением микофенолата мофетила, иммуноглобулина внутривенного человеческого и других биологических препаратов [69, 70].

При тяжелом поражении почек стандартную терапию сочетают с плазмаферезом. Показанием для проведения плазмафереза являются: нарушение функции почек, при скорости

клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин и/или альвеолярное кровотечение [71].

После достижения полной клинико-лабораторной ремиссии длительность поддерживающей терапии должна составлять не менее 2 лет. Для поддержания ремиссии рекомендуется использовать малые дозы глюкокортикостероидов и азатиоприна (2 мг/кг/сутки) со снижением дозы азатиоприна через 1 год [72].

При наличии противопоказаний или плохой переносимости азатиоприна для поддержания ремиссии можно использовать лефлуномид в дозе 20–40 мг/сутки [73]. При отсутствии тяжелого поражения почек и легких для поддержания ремиссии применяют метотрексат в дозе 20–25 мг/неделю [72].

При развитии терминальной почечной недостаточности рассматривается трансплантация почек.

Адьювантная терапия включает назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов кальциевых каналов и др.

Прогноз. Частота достижения ремиссии у пациентов с ГПА колеблется от 30 до 93%, в зависимости от тяжести органических поражений и применяемой терапии [74,75]. Рецидивы наблюдаются более чем у 50% пациентов в течение 5 лет. Факторами риска развития рецидива признаны: необходимость применения высокой дозы ЦФ в индукции ремиссии (10 г в течение 6 месяцев); поддерживающая доза преднизолона более 20 мг/сутки; органические поражения (легкие, сердце, почки); носительство *S aureus* в носоглотке [60].

Основными причинами смерти больных с гранулематозом с полиангиитом являются бактериальные и оппортунистические инфекции, прогрессирующая почечная недостаточность, рецидивы легочных кровотечений, осложнения цитостатической терапии.

Серия клинических случаев. За 2 года (2012–2013) в отделении ревматологии 11-й городской клинической больницы г. Минска находилось на лечении, в том числе и повторно, 4 пациента (все мужчины) в возрасте от 51 до 67 лет. Время от начала заболевания до постановки диагноза ГПА составило от 1 года до 4 лет. Диагноз был выставлен при наличии 2 и более классификационных критериев ГПА [28]. У всех пациентов определены cANCA и выполнено морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки верхних дыхательных путей. У двоих пациентов ГПА дебютировал как локализованная форма (поражение носа и придаточных пазух), у двоих – генерализованная форма (поражение легких и верхних дыхательных путей).

Всем пациентам помимо рутинных лабораторных и инструментальных исследований выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа. Иммунологическое исследование включало определение антинуклеарных антител; антинейтрофильных цитоплазматических антител; антител к миелопероксидазе и протеиназе 3.

У троих пациентов выполнено оперативное лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии, у двоих – повторно. Оперативное вмешательство заключалось в двусторонней эндоскопической инфундибулотомии; расширении естественного отверстия верхнечелюстной пазухи. Во время операции забирались образцы ткани для морфологического исследования.

Патология верхних дыхательных путей была представлена ринитом, гайморитом, этмоидитом, седловидной деформацией носа (рис. 1, 2, 3, 4). При КТ исследовании определяется массивная деструкция перегородки носа и носовых раковин, участки деструкции по типу «изъеденности молью» стенок обеих верхнечелюстных пазух, костей носа и ячеек решетчатой кости, основной пазухи, верхней челюсти с подлежащим склерозом и утолщением костей.

Со стороны легких при компьютерной томографии у троих пациентов были обнаружены мелкие (до 3 мм в диаметре) очаги повышенной плотности, расположенные диффузно в легочной ткани и субплеврально, – очаги пневмофиброза.

У двоих пациентов из 4 при микроскопии мочи присутствовали эритроциты в небольшом количестве: от 5 до 10

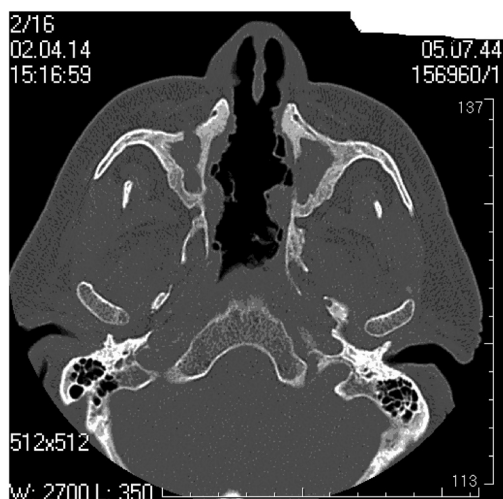


Рис. 1. Фрагмент исследования: компьютерная томография придаточных пазух носа у пациента С., страдающего ГПА (поперечный срез). Описание в тексте



Рис. 2. Фрагмент исследования: компьютерная томография придаточных пазух носа у пациента С., страдающего ГПА (продольный срез). Описание в тексте



Рис. 3. Фрагмент исследования: компьютерная томография придаточных пазух носа у пациента С., страдающего ГПА (трехмерная реконструкция). Описание в тексте



Рис. 4. Деформация спинки носа («седловидная») в результате разрушения кости у пациента С., страдающего ГПА

в поле зрения. При этом у обоих отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации при подсчете по формуле Кокрафта-Голда в рамках хронической болезни почек 2 стадии (69 и 71 мл/минуту соответственно).

У одного пациента развился экзофтальм в связи с поражением ретробульбарного пространства.

С момента постановки диагноза ГПА всем пациентам назначена базисная терапия: сочетание ЦФ в дозе от 5 до 10 мг/кг внутривенно в сочетании с преднизолоном 1 мг/кг/сутки. Повторные введения ЦФ и коррекция дозы преднизолона проводились при последующих госпитализациях. Во время лечения проводился мониторинг органических поражений и побочных эффектов терапии.

На фоне лечения отмечалась стабилизация состояния, снижение активности ГПА. Ни у одного пациента за время наблюдения не развились угрожающие жизни состояния.

В качестве **примера приводим случай** генерализованной формы ГПА у пациента С., мужчины 67 лет.

Заболевание началось в 2009 году с болей в области носа. Спустя полгода появились рецидивирующие частые спонтанные носовые кровотечения. При госпитализации в отделение челюстно-лицевой хирургии через 3 года от начала забо-

левания была выполнена компьютерная томография придаточных пазух носа. При исследовании выявлены следующие изменения: хронический двусторонний гайморит с разрастанием гранулематозной ткани в верхнечелюстных и решетчатых пазухах с инвазией в левую орбиту. Фрагменты исследования представлены на рисунках 1, 2, 3. Морфологическое исследование слизистой оболочки полости носа выполнено в 2012 году. Описание морфологического исследования: кусочки слизистой оболочки и фиброзной ткани на отдельных участках покрыты респираторным эпителием. В толще определяются очаги некроза, гигантские многоядерные клетки, густая полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация с большим количеством эозинофилов. Сосуды с утолщенными стенками за счет разрыхления и пролиферации эндотелия. Заключение: данные изменения не противоречат диагнозу ГПА.

Иммунологическое исследование 3.05.2012 года: анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела ++; антитела к миелопероксидазе +; антитела к протеиназе 3 +++; антитела к базальной мембране клубочков и эндотелию альвеол отрицательны.

Компьютерная томография органов грудной клетки 4.05.2012: по обоим легочным полям определяется усиление

и обогащение легочного рисунка за счет сосудистого компонента и подчеркнутого междолькового интерстиция. Субплеврально в S₁₀ слева определяются очагового характера плевральные наложения толщиной до 4 мм. Инфильтративных изменений в легких не выявлено. Трахея и бронхи 1–3 порядка проходимы. Средостение не смещено. Медиастинальные лимфоузлы до 5–7 мм в диаметре.

При ультразвуковом исследовании почек структурных изменений не выявлено; щитовидной железы – киста в левой доле; сердца – фиброзное уплотнение створок аортального и митрального клапанов. В общем анализе мочи постоянно обнаруживалось небольшое количество белка.

На основании полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных был выставлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом (смешанная форма), подострое течение: гранулематозное поражение $\frac{2}{3}$ перегородки носа, верхнечелюстных, решетчатых пазух; хроническая болезнь почек II стадии (скорость клубочковой фильтрации 62 мл/мин); диффузный пневмосклероз, дыхательная недостаточность 1 степени.

В начале лечения пациенту проведена пульс-терапия преднизолоном: 500 мг внутривенно 1 раз в день № 3. Однократно внутривенно введен ЦФ в дозе 800 мг. Далее пациент получал преднизолон внутрь в дозе 50 мг/сутки с постепенным ее уменьшением и 1 раз в месяц ЦФ внутривенно в дозе 800 мг. Проводилась также терапия сопутствующих заболеваний: ишемической болезни сердца, глаукомы.

Заключение. Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что гранулематоз с полиангиитом является не столь редкой патологией. Диагностика этого заболевания при наличии клинической настороженности и динамического наблюдения за пациентами с длительной, упорно протекающей патологией верхних дыхательных путей не представляется проблематичной. А своевременная диагностика определяет успешность лечения данной категории больных.

Литература

1. Михневич, Э. А. Лихорадка неясного генеза // Учебно-методическое пособие. Минск. 2012. 15 с.
2. Steven, A., Older M. D. Секреты ревматологии. М: Бином. СПб., «Невский диалект». 1999: 297–303.
3. Васильев, В. И., Седышев С. Х., Городецкий В. Р., Пробатова Н. А. и др. Дифференциальная диагностика гранулематоза Вегенера с экстранодальной NK/T-клеточной лимфомой назального типа // Тер. Архив. – Т. 7: 79–83.
4. Muchtyar, C., Guillevin L., Cid M. et al. EULAR recommendation for the management of small and medium vessel vasculitis // Ann Rheum Dis. 2009. – V. 68: 310–317.
5. Muchtyar, C., Guillevin L., Cid M. et al. EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis // Ann Rheum Dis. 2009. – V. 68: 318–323.
6. Guillevin, L., Cordier J., Lhote F. et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis // Arthr Rheum. 1997. – V. 40: 2187–2189.
7. Groot, K., Harper L., Jayne D. et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. A randomized trial // Ann Intern Med. 2009. – V. 150: 670–680.
8. Fauci, A., Haynes B., Katz P., Wolff S. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years // Ann Intern Med. 1983. – V. 98: 76–85.
9. Talar-Williams, C., Hijazi Y., Walther M. et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis // Ann Intern Med. 1996. – V. 124: 477–484.
10. Бекетова, Т. В. Перспективы применения Ритуксимаба при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами // Научно-практическая ревматология. 2010. – Т. 4 (Приложение): с. 80–90.
11. Stone, J., Merkel P., Spiera R. et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA associated vasculitis // N. Engl J Med. 2010. – V. 363: 221–232.
12. Gueri, M.-J., Brogan P., Bruce I. et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. // Rheumatology. 2012. – V. 51: 634–643.
13. Hu, W., Liu C., Xie H. et al. Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement // Nephrol Dial Transplant. 2008. – V. 23: 1307–1312.
14. Jayne, D., Chapel H., Adu D. et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity // Q J Med. 2009. – V. 93: 433–439.
15. Jayne, D., Gaskin G., Rasmussen N. et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis // J Am Soc Nephrol. 2007. – V. 18: 2180–2188.
16. Pagnoux, C., Mahr A., Hamidou M. et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis // N Engl J Med. – 2008. – V. 359: 2790–2803.
17. Metzler, C., Miehle N., Manger K. et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis // Rheumatology (Oxford). – 2007. – V. 46: 1087–1091.
18. Haroun, M. K., Stone J. H., Nair R., Racusen L., Hellmann D. B., Eustace J. A. Correlation of percentage of normal glomeruli with renal outcome in Wegener's granulomatosis // Am J Nephrol. 2002. – V. 22: 497–503.
19. Hauer, H. A., Bajema I. M., Van Houwelingen H. C., et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients // Kidney Int. 2002. – V. 62(5): 1732–1742.