

Гранулематоз Вегенера

Т.З. Чернявская, П.В. Власов

Клиническая больница № 6 при ФУ Медбиоэкстрем МЗ и СР РФ,
Институт повышения квалификации при ФУ Медбиоэкстрем МЗ и СР РФ

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — самостоятельное прогрессирующее заболевание, морфологически характеризующееся системным некротизирующимся панваскулитом артерий и вен среднего и малого калибра в сочетании с полиморфноклеточным гранулематозом. Клинически ГВ в основном характеризуется синдромами поражения верхних дыхательных путей, легких и/или почек с последующим развитием почечной и дыхательной недостаточности. Нередко при ГВ наблюдаются также поражения органов слуха, зрения, кожи, суставов, нервной системы и других органов и тканей

Первое описание ГВ относится к 1931 г. Н. Klinger и F. Wegener (1936, 1939) выделили заболевание как самостоятельный синдром с характерной триадой признаков:

- 1) некротизирующий гранулематозный васкулит верхних дыхательных путей;
- 2) гломерулонефрит;
- 3) системный некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого калибра и венозного русла.

Этиология заболевания неизвестна, однако предполагается участие иммунных механизмов. В ответ на воздействие гипотетического этиологического фактора происходит образование циркулирующих иммунных комплексов с фиксацией их в стенке сосуда. Происходит активация комплемента, который путем хемотаксиса действует на полиморфноядерные лейкоциты. Последние проникают в просвет сосуда, нарушают проницаемость сосудистой стенки, выделяют лизосомальные ферменты, что приводит к некрозу стенки сосуда, окклюзии просвета. Большое значение имеет гиперчувствительность замедленного типа с формированием гранулем в стенке сосуда вследствие взаимодействия CD-4+—Т-клетки и макрофагов в ответ на неизвестный антиген. В результате взаимодействия с антигеном сенсибилизированные лимфоциты выделяют лимфокины, которые угнетают миграцию макрофагов и

концентрируют их в местах скопления антигена. Последние высвобождают лизосомальные ферменты, повреждают сосудистую стенку, образуют гранулемы и гигантские клетки. Иммунное поражение стенки сосуда, вплоть до некроза, сопровождается нарушением микроциркуляции, повышением агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляцией с развитием тромбоза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Выделяют две формы — локализованную и генерализованную. При **локализованной форме** поражаются преимущественно верхние дыхательные пути (или глаза): затрудненное носовое дыхание, упорный насморк с неприятным запахом, скопление кровянистых корок в носу, носовые кровотечения, осиплость голоса; перечисленные симптомы то затихают, то обостряются. При **генерализованной форме** ГВ имеют место лихорадка различной степени выраженности, ознобы и поты, полиморфные сыпи и геморрагии, надсадный приступообразный кашель с гнойно-кровянистой мокротой. Характерна картина пневмонии с наклонностью к абсцедированию и появлению выпота, нарастание легочно-сердечной недостаточности, симптомы поражения почек (протеинурия, гематурия, почечная недостаточность), возможны артриты, артралгии и миалгии, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ.

У ряда больных поражение верхних дыхательных путей, легких, периферической нервной системы, почек развивается в отсутствие гломерулонефрита. Такие случаи относят к ограниченному варианту ГВ.

В течении заболевания выделяют 4 стадии:

- 1) риногенный гранулематоз (гнойно-некротический, язвенно-некротический риносинусит, назофарингит и ларингит с деструкцией костной и хрящевой перегородки, глазницы);
- 2) легочная стадия — распространение процесса на легочную ткань;

3) генерализованное поражение – изменение дыхательных путей, легких, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта;

4) терминальная стадия – почечная и сердечно-легочная недостаточность, приводящая к гибели в течение года от начала болезни.

По темпам развития различают 4 формы:

- 1) молниеносная;
- 2) острая;
- 3) подострая;
- 4) хроническая.

Клиническая симптоматика ГВ в различные периоды развития заболевания и при различных его вариантах значительно изменяется в связи с нарастающим вовлечением в процесс все новых органов и систем.

Начальный период ГВ чаще всего ускользает от внимания пациента, т.к. его проявления нередко не отмечаются яркостью и не являются стимулирующим фактором для обращения за медицинской помощью.

Общими симптомами у больных ГВ являются лихорадка, снижение аппетита, прогрессирующее похудание, общая слабость, артралгии, миалгии.

1. Вариант ГВ с поражением верхних дыхательных путей является основным. Наиболее значимыми симптомами такого варианта выступают: а) чувство заложенности одной или обеих половин носа; б) выделения из носа серозного или кровянисто-гнойного характера; в) носовые кровотечения; г) наличие грануляционной ткани в полости носовых раковин розового или красного цвета; д) наличие язвенно-некротических изменений носовых раковин, перегородки; е) деформация спинки носа и ее западение по типу “седловидного носа”; ж) характерная для ГВ гистологическая картина биоптатов измененных тканей слизистой носа (васкулит мелких и средних по калибру сосудов, некротизирующий полиморфноклеточный гранулематоз с включением гигантских клеток типа Лангханса); з) поражение околоносовых пазух.

2. Вариант ГВ с преимущественным поражением полости рта, гортани, трахеи встречается значительно реже. Возникающие язвенно-некротические изменения слизистых оболочек полости рта являются причиной жжения, болезненности при жевании, кровоточивости, гнилостного запаха изо рта. Изъязвления миндалин обширные. Иногда язвы занимают всю заднюю стенку глотки, распространяются на гортань и область мягкого неба. Данные изме-

нения сопровождаются болью при глотании пищи, диспепсическими явлениями, что служит причиной отказа от приемов пищи и резкого похудения. Рубцевания язвенных дефектов являются причиной стенозирования дыхательных путей.

3. Вариант ГВ с преимущественным поражением легких сопровождается следующими симптомами: а) кашель (сухой либо со слизисто-гнойной или кровянистой мокротой); б) боль в боку при дыхании; в) цианоз; г) притупление перкуторного звука на ограниченных участках; д) рентгенологически определяемые единичные или множественные фокусы затемнения (округлые инфильтраты) в обоих легких с нечеткими контурами на фоне усиленного и деформированного легочного рисунка с преимущественной локализацией в средних и нижних легочных полях, в том числе с элементами распада и образованием тонкостенных полостей. В отдельных случаях рентгенологическая картина напоминала милиарный или инфильтративный туберкулез легких; е) бронхоскопически обнаруживается картина диффузного эрозивного бронхита с рубцовой деформацией бронхов. Наиболее тяжелыми осложнениями со стороны легких являются единичные или множественные абсцессы, легочные кровотечения, эмпиема плевры, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность.

4. Вариант ГВ с преимущественным поражением органа слуха может быть первым проявлением этой болезни, но все же чаще сочетается с поражениями верхних дыхательных путей и легких.

5. Вариант ГВ с преимущественным поражением почек. Поражения почек считаются третьим, “классическим” синдромом ГВ, встречающимся в фазе генерализации у подавляющего большинства больных. Но почечные симптомы могут быть первыми или одними из первых его проявлений в виде протеинурии, гематурии или даже развития острой почечной недостаточности.

6. Вариант ГВ с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта встречается чаще, чем об этом принято думать. Центральное место здесь занимают сосудисто-гранулематозные изменения в тонкой кишке с очагами некроза и язвенных дефектов, в том числе с перфорацией стенки и развитием перитонита.

7. Вариант ГВ с преимущественным поражением сердца проявляется клиникой миокардита,

перикардита, эндокардита с формированием митрального или аортального пороков сердца с развитием инфаркта миокарда, аритмий, блокад.

8. Вариант ГВ с поражением кожи, мышц, суставов. Данные проявления являются довольно частыми начальными проявлениями болезни. Самыми частыми были геморрагические высыпания (мелкие и более крупные) с наличием язвенных дефектов на коже голени и стоп, миалгии, артралгии, артриты. Наиболее частым является сочетание поражения верхних дыхательных путей, легких и/или почек с кожно-суставными проявлениями.

9. Вариант ГВ с поражением нервной и эндокринной систем характеризуется: развитием периферических невритов, поражением черепных нервов. Возможно развитие несахарного диабета, аутоиммунного зоба Хашимото, атрофия надпочечников.

Характерными особенностями лабораторных данных в развернутом и генерализованном периоде ГВ являются нарастающая анемия, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ, увеличение концентрации антинейтрофильных цитоплазматических антител и сывороточного неоптерина.

Типичными рентгенологически определяемыми изменениями в легких являются единичные или чаще множественные узелки уплотнения легочной ткани в обоих легких диаметром 1–2 см и более крупные инфильтраты до 3–6 см и более на фоне усиленного и часто деформированного легочного рисунка с преимущественной локализацией в средних и нижних легочных полях, имеющие выраженную склонность к слиянию. Инфильтраты в легких при отсутствии лечения довольно быстро подвергаются распаду с образованием одиночных, но чаще множественных тонкостенных полостей. В отдельных случаях при ГВ определяется мелкоочаговый диссеминированный процесс на фоне интерстициальных изменений или же наличие шаровидных образований малых размеров, напоминающих туберкулез легких. Другими вероятными рентгенологическими находками в легких при ГВ могут быть обтурационные ателектазы, инфаркты легких, наличие жидкости в плевральных полостях, пневмоторакс и др.

Гистологическая картина биопсийного материала, взятого из пораженных тканей слизистой оболочки рта, носа, кожи и секционного материала, фактически однотипна и характеризуется наличием системного панвакулита

с поражением артерий и вен среднего и мелкого калибра и некротизирующихся полиморфноклеточных гранулем с умеренным или небольшим количеством гигантских клеток типа Лангханса или инородных тел, что документально подтверждает диагноз гранулематоза Вегенера.

Ниже представлено одно из наших наблюдений данного заболевания.

Больной У., 29 лет, поступил в 3 т/о КБ № 6 09.09.2003 г. с диагнозом двусторонняя нижнедолевая пневмония. Вторичный лекарственный синдром Шенлейн–Геноха после лечения пенициллином и ванкомицином.

Заболел в октябре 2002 г., когда появились боли в левой половине грудной клетки, стала повышаться температура тела до 39–40°C. Лечился в стационаре по месту жительства с диагнозом острый бронхит. В связи с выявленными при рентгенографии легких очагово-полостными образованиями консультирован в противотуберкулезном диспансере, где туберкулез легких не подтвержден, и больной выписан для наблюдения по месту жительства. Продолжала подниматься температура тела до 39°C по вечерам. Повторно госпитализирован в МСЧ. При ЭхоКГ обнаружены вегетации на митральном и трикуспидальном клапанах с регургитацией III степени. 3-кратный посев крови дал рост золотистого стафилококка. Был установлен диагноз инфекционного миокардита. На 4-й день терапии пенициллином и метрагилом появилась геморрагическая сыпь на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей. 03.12.2002 г. больной был переведен в кардиологическое отделение КБ № 6. При поступлении предъявлял жалобы на одышку в покое, сухой кашель, слабость, потливость, лихорадку. При объективном осмотре состояние расценено как тяжелое. Голени и стопы пастозны. Геморрагическая сыпь на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей. Увеличение печени и селезенки.

В крови – лейкоцитоз ($14,6-10,0 \times 10^9/\text{л}$), анемия (эритроциты – $1,65-2,66-3,44 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин – 45–67–86–109 г/л), увеличение СОЭ (73–68–44 мм/ч). Уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови составил 540 ЕоП при норме до 100. Уровень иммуноглобулинов в пределах нормы.

В моче – белок до 0,126%, гиалиновые и зернистые цилиндры.

Общий белок крови составил 67–71 г/л, креатинин – 161–112 мкмоль/л. При УЗИ выявлена гепатоспленомегалия.

На рентгенограммах органов грудной клетки от 07.12.2002 г. на фоне диффузного усиления сосудистого компонента легочного рисунка по всем легочным полям отмечаются множественные очаговые и инфильтративные образования разного калибра без четких контуров с тенденцией к слиянию. В проекции S3 слева – единичные “полостные” образования, возможно – распад. На фоне антибактериальной терапии (меронем, амикацин) отмечена временная положительная динамика в виде снижения температуры тела до нормальных цифр. Однако через одну неделю температура вновь поднялась до 40°C. К лечению был добавлен ванкомицин, после чего резко стала прогрессировать геморрагическая сыпь на конечностях. Установлен диагноз: вторичный лекарственный синдром Шенлейн–Геноха. После введения в лечебный комплекс дексазона в суточной дозе 16 мг внутривенно струйно отмечена положительная динамика в виде нормализации температуры тела, регресса геморрагической сыпи. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки от 4.01.2003 г. отмечено заметное уменьшение количества очаговых образований. Больной был выписан из клиники. Однако продолжала беспокоить слабость, потливость, одышка при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, чувство нехватки воздуха, периодически подъем температуры тела до 40°C к вечеру. Присоединились боли в голеностопных, а затем и в коленных суставах.

22.08.2003 г. остро усилился кашель, потливость, поднялась температура тела до 38°C. Лечился домашними средствами – без эффекта. 25.08.2003 г. госпитализирован в тяжелом состоянии. При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки от 26.08.2003 г. – двусторонняя пневмония в нижних долях. Проводилась дезинтоксикационная, антибактериальная (гентамицин), общеукрепляющая и муколитическая терапия. В связи с появлением на коже голеней и предплечий геморрагической сыпи все препараты были отменены. Далее лечение проводилось преднизолоном в суточной дозе 180 мг, на фоне которого температура тела нормализовалась, но общее состояние ухудшилось. 05.09.2003 г. вновь поднялась температура до 39°C, усилился кашель.

Больной жаловался на затруднение носового дыхания, одышку в покое и при малейших физических нагрузках, редкий сухой кашель, боли в области сердца, сильные боли в коленных, голеностопных суставах. В легких перку-

торно коробочный звук с притуплением от уровня IV ребра с обеих сторон. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, резко ослабленное в нижних отделах, больше справа, среднепузырчатые хрипы в нижних отделах с обеих сторон в положении лежа на спине. Частота дыхания до 30 в минуту.

В крови вновь лейкоцитоз ($18,1-13,4 \times 10^9/\text{л}$), анемия (эритроциты $3,09-2,62 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 93–74 г/л), увеличение СОЭ (51–47 мм/ч), умеренно выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз. Общий белок в крови составил 64,5–54,8 г/л. Креатинин – 91,97–333,42 мкмоль/л. Повышен уровень КФК до 443 МЕ, уровень ЛДГ общей до 599–1440 МЕ. Уровень циркулирующих иммунных комплексов составил 1500 ЕоП. В моче – белок до 0,533%, глюкоза 1,5%.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 11.09.2003 г. в двух проекциях (рис. 1) и серии линейных томограмм в прямой проекции (срезы 7 и 8,5 см) отмечается усиление легочного рисунка в средних и нижних отделах с обеих сторон, на фоне которого определяются множественные тонкостенные полостные образования округлой и овальной формы (преимущественно в нижней доле справа) размерами от 1 до 3,5 см в диаметре, с умеренно выраженным перифокальным воспалением и “дорожкой” к корню, чередующихся с участками пневмофиброза. Отмечено уплотнение междолевых борозд. Сердце широко прилежит

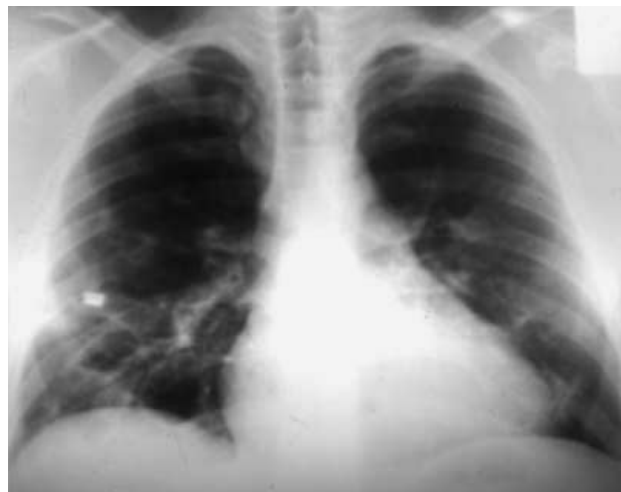


Рис. 1. Больной У., 29 лет. Гранулематоз Вегенера. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. В базальных отделах обеих легких на фоне усиленного интерстициального рисунка определяются тонкостенные полостные образования диаметром 2–3 см, более выраженные справа.

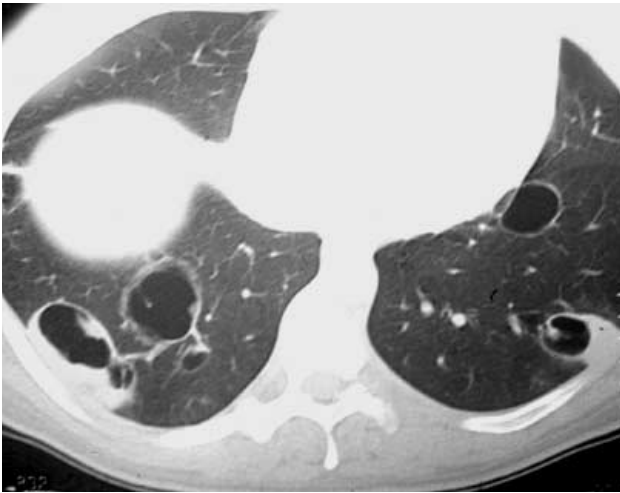


Рис. 2. Тот же больной. КТ. В базальных отделах обоих легких более отчетливо выявляются полостные образования диаметром от 1 до 3 см со стенками толщиной от 2 до 4 мм, часть из которых окружена зонами уплотнения легочной ткани.

к диафрагме, расширено в поперечнике, дуги сглажены.

При КТ легких (рис. 2) выявлены множественные тонкостенные полостные образования, преимущественно в правом легком.

При ФБС выявлен катаральный бронхит, геморрагии в слизистую бронхов.

При ЭхоКГ выявлены эхопризнаки незначительной гипертрофии миокарда обоих желудочков, выраженной дилатации правых отделов сердца и левого предсердия. Митральная регургитация 3–4-й степени. Легочная гипертензия значительной степени выраженности. Парадоксальное движение МЖП. Нарушение диастолической функции левого и правого желудочков по 1-му типу. Умеренные дегенеративные изменения митрального клапана. Умеренное количество жидкости в полости перикарда. Вегетации на створках трикуспидального клапана, создающие препятствие трансклапанному кровотоку.

При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени. Расширение внутрипеченочной вены и нижней полой вены.

При осмотре ЛОР-органов диагностирована некротическая ангина.

Было решено произвести биопсию пораженного участка кожи ноги. При микроскопическом исследовании выявлено: в верхней трети дермы имеется некротический васкулит с преимущественным поражением мелких артерий и вен. Там же имеется очаговая лимфоидная инфильтрация. Гистологическая картина соответствует гранулематозу Вегенера.

Считаем, что данное наблюдение представляет интерес как сравнительно редкое и вместе с тем типичное проявление клинических, лабораторных и рентгенологических данных при болезни Вегенера.

Список литературы

1. *Островерхова Е.А.* Гранулематоз Вегенера: Дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 1998. 161 с.
2. *Амелин П.З.* О гранулематозе Вегенера // Тр. Рижского ин-та травматологии и ортопедии. Рига, 1961. Вып. 5. С. 503–522.
3. *Асаулюк И.К., Клишевич Б.А.* Гранулематоз Вегенера Клиническая медицина. 1981. Т. LIX. № 12. С. 83–85.
4. *Агабабова Э.Р., Алекберова З.С., Ананьева Л.П. и др.* Ревматические болезни: Руководство / Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. М.: Медицина, 1997. С. 239–241.
5. *Сухомлинов А.Б., Островерхова Е.А.* Результаты лабораторных и рентгенологических методов исследования больных гранулематозом Вегенера: Деп. в Ставропольской гос. мед. академии. 24.08.1998 г. 7 с.
6. *Ryu J.H., Swensen S.J.* Cystic and cavitory lung diseases: focal and diffuse // *Majo Clin. Proc.* 2003, V. 78. № 6. P. 744–752.
7. *Lee K.H., Lee J.S., Lynch D.A. et al.* The radiologic differential diagnosis of diffuse lung diseases characterized by multiple cysts or cavities // *J. Assist. Tomogr.* 2002. V. 26. № 1. P. 5–12.

В следующем номере журнала читайте:

Шейх Ж.В.

Лимфома желудочно-кишечного тракта