

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом)

Беловол А.Н., чл-кор. АМН Украины, д.мед.н., профессор, Князькова И.И., д.мед.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета, Шаповалова Л.В., заведующая городским ревматологическим отделением городской больницы № 28 г. Харькова

Системные васкулиты - группа заболеваний, для которых характерно развитие ишемии и некроза тканей вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию) [1,2]. Системные васкулиты относятся к числу относительно редких заболеваний, однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению их распространенности [3]. На долю первичных системных некротизирующих васкулитов приходится от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тысяч населения [2].

Согласно существующим классификациям [4,5] и рекомендациям Международной согласительной конференции в Chapel Hill (Северная Каролина, США, 1993) [6] системные васкулиты подразделяют в зависимости от калибра пораженных сосудов (табл. 1).

Таблица 1. Классификация системных васкулитов по калибру пораженных сосудов [4]

| |
|--|
| Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра: пурпура Шенлейна-Геноха эссенциальный криоглобулинемический васкулит микроскопический полиангиит (полиартериит)* |
| Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра: гранулематоз Вегенера* синдром Черджа-Строс* |
| Преимущественное поражение сосудов среднего калибра: узелковый полиартериит болезнь Kawasaki |
| Преимущественное поражение сосудов крупного калибра: гигантоклеточный (височный) артериит артериит Такаясу |
| Смешанные состояния (поражение сосудов мелкого, среднего и крупного калибра): болезнь Бехчета облитерирующий тромбангиит |
| Примечание. * ANCA-ассоциированные васкулиты (ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела). |

Предпринимались попытки создания классификации васкулитов по патогенезу, но в связи с участием нескольких механизмов, часто сходных или перекрестных, широкого распространения такая классификация не получила [7]. Тем не менее классификация, основанная на иммунных механизмах развития системных васкулитов [8] (табл. 2), имеет большое клиническое значение.

Таблица 2. Классификация по патогенезу [8]

| | |
|--|---|
| Васкулиты, ассоциированные с иммунными комплексами | -Пурпура Шенляйн-Геноха -Васкулит при СКВ и РА -Инфекционные васкулиты -Болезнь Бехчета -Криоглобулинемический васкулит -Сывороточная болезнь -Паранеопластический васкулит |
| Васкулиты, ассоциированные с орган-специфическими антителами | -Синдром Гудпасчера -Болезнь Kawasaki |
| ANCA-ассоциированные васкулиты | -Гранулематоз Вегенера -Микроскопический полиартериит |

| | |
|-------------------------|--|
| | -Синдром Черджа-Стросса -Узелковый периартериит -Лекарственные васкулиты |
| Клеточно-опосредованные | -Болезнь Хортон -Болезнь Такаясу -Гранулематоз Вегенера |

Сокращения: СКВ – системная красная волчанка; РА – ревматоидный артрит.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) (гранулематозный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов) – редкое заболевание неустановленной этиологии с полиорганными поражениями, характеризующееся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления и признаками васкулита аутоиммунного генеза, поражающего преимущественно сосуды малого калибра. Первое наблюдение заболевания относится к 1897 году и принадлежит Питеру Макбрайду. В 1931 году Клингер описал 70-летнего врача с артритом, экзофтальмом, воспалением верхних дыхательных путей, приведшим к седловидной деформации носа, гломерулонефритом и поражением легких. Однако сам Клингер рассматривал приведенное им клиническое наблюдение как форму узелкового периартериита, а не как самостоятельную нозологическую форму.

В 1936 году Фридрих Вегенер опубликовал результаты клинических и гистологических исследований трех пациентов с аналогичными симптомами и признаками, с выделением самостоятельной нозологической и патоморфологической формы, благодаря чему заболевание стали называть его именем. В 1954 году Гудман и Чарг выделили триаду патологических признаков гранулематоза Вегенера, характеризующих заболевание и включающих: (1) системный некротизирующий васкулит, (2) некротизирующее гранулематозное воспаление дыхательных путей, и (3) некротизирующий гломерулонефрит.

В последние годы Американский колледж ревматологов, Европейская антиревматическая лига, а также Американское общество нефрологов рекомендуют постепенное изменение названия заболевания в соответствии с его этиопатогенезом. В качестве альтернативы рекомендуется гранулематоз с полиангиитом (сокращенно ГПА), которое уже используется в медицинской литературе.

Эпидемиология. Точных данных о распространенности заболевания нет. В США распространенность ГВ в популяции составляет 25-60 случаев на 1 миллион населения, заболеваемость – 3-12 случаев на 1 миллион человек [5Wegener's]. Дебют первичных системных васкулитов наблюдается в различных возрастных группах и зависит от многих факторов: пола, национальной принадлежности, наследственности и др. ГВ встречается в любом возрасте, но чаще в 40-65 лет. Очень редко выявляется в детском возрасте [9]. Считается, что заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин. В то же время имеются данные о том, что в европейской популяции ГВ несколько чаще выявляется у мужчин в соотношении мужчины-женщины 1,5:1 [10]. По данным российских исследователей [11] ГВ наблюдался в 1,6 раза чаще у женщин, чем у мужчин.

Этиология и патогенез. ГВ характеризуется наличием васкулита малых и средних сосудов, «географическим» некрозом (см.ниже) и гранулематозным воспалением, особенно дыхательных путей. Предполагается, что основу начального патологического поражения - гранулемы - составляют клеточные иммунные процессы. По-видимому, к формированию гранулемы причастны неблагоприятные экологические факторы, а также инфекции дыхательных путей. Вероятно, существует сложное взаимодействие между факторами окружающей среды и организмом человека, включая наследственную предрасположенность. Повреждение тканей ассоциируется с активацией клеточных иммунных реакций и воспалительных процессов.

Достижение в понимании патогенеза системных васкулитов с поражением сосудов мелкого калибра относится к 80-м годам XX века, когда Savige J. и соавт. сообщили о

выявлении антител, реагирующих с человеческими нейтрофилами (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА) у больных с некротизирующими гломерулонефритами [12]. Методом непрямой иммунофлюоресценции при исследовании фиксированных спиртом человеческих нейтрофилов были выявлены три типа свечения: цитоплазматический (цАНЦА), перинуклеарный (пАНЦА) и гомогенный (аАНЦА). Первые антитела оказались специфичными в отношении протеиназы 3, вторые - миелопероксидазы. Гомогенное свечение характеризует так называемые атипичные АНЦА, их значение остается неясным до настоящего времени [13].

Обнаружение антител к цитоплазме нейтрофилов IgA (АНЦА) у большинства больных с ГВ подтверждает значение гуморального аутоиммунного ответа. ГВ обычно ассоциируется с выявлением диффузного окрашивания цитоплазматических (ц) АНЦА (цАНЦА). В качестве антигенов АНЦА при ГВ выступает сериновая протеиназа 3 (ПР3-цАНЦА). Также в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов входят микроскопический полиангиит (полиартериит) и синдром Черджа-Строс, при которых преимущественно выявляются перинуклеарные (п) АНЦА или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА).

Патогенетическая роль ПР3-цАНЦА при ГВ подтверждается выявлением у 80-90% пациентов с ГВ в активной фазе заболевания [14]. Другим аргументом в пользу вклада ПР3-цАНЦА в развитие ГВ являются указания на то, что рецидиву заболевания предшествует нарастание титра ПР3-цАНЦА [15]. Кроме того, эффективность терапии ритуксимабом, вызывающим существенное истощение популяции β -клеток и, таким образом, ингибирующим продукцию антител, подтверждает значение АНЦА в патогенезе АНЦА-ассоциированных системных васкулитов [16].

В эксперименте *in vitro* среди эффектов ПР3-цАНЦА описана активация нейтрофилов, ведущая к образованию активных форм кислорода и секреции эластазы и ПР3, что способствует повреждению тканей [17]. Данные исследования *in vitro* подтвердили роль комплемента при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах и предполагается вовлечение АНЦА в активацию нейтрофилов и повреждение эндотелия. В целом указанные процессы ведут к развитию некротического васкулита [18].

Экспериментальные исследования *in vivo* [19] позволили установить, что МПО-АНЦА индуцируют развитие некротического гломерулонефрита и геморрагического капиллярита. В формировании повреждения принимают участие нейтрофилы, а также система комплемента [18].

Для большинства аутоиммунных заболеваний характерна генетическая предрасположенность в сочетании с инициирующим фактором. Предполагается возможность связи начала болезни с воздействием инфекционного агента. Показано более тяжелое течение ГВ у пациентов с носительством золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений [15]. Суперантигены, производные золотистого стафилококка, могут активировать популяции Т-клеток, включая аутореактивные клоны. Кроме того, катионные протеины стафилококка, такие, как кислая фосфатаза, могут действовать как имплантированные антигены на гломерулярном эпителии, индуцируя развитие гломерулонефрита [20].

Кроме того, в эксперименте на модели крыс продемонстрировано, что инфицирование грам-отрицательными бактериями может стимулировать развитие АНЦА-ассоциированных системных васкулитов у чувствительных индивидуумов [21].

Замечено также, что чаще болеют ГВ люди, родившиеся в средних и северных широтах. Другие факторы, предрасполагающие к ГВ, включают [22,23]:

- интоксикацию химическими веществами, применяемыми в сельском хозяйстве,
- длительный прием лекарственных веществ, особенно антибиотиков,
- воздействие органических растворителей и др.

Клиническая картина. Начало болезни может быть подострым (с развитием клинической симптоматики в течение нескольких недель) или первично-хроническим.

Поражение верхних дыхательных путей выявляется у 90% больных ГВ и часто является первым и в течение длительного времени единственным проявлением заболевания, наряду с общевоспалительными симптомами (лихорадка, похудание, ускоренное СОЭ). Эти больные чаще обращаются к ЛОР-специалисту с жалобами на ощущение заложенности носа, проявления «синусита», боли в ухе и ухудшение слуха (табл.3). Данные симптомы обусловлены появлением гранулематозных разрастаний с склонностью к изъязвлениям в носоглотке. Поражаются носовые перегородки и твердое небо, синусы. При поражении хрящей носа носовая перегородка подвергается деструкции с последующей седловидной деформацией носа (рис.1). при длительном течении заболевания (месяцы) возможно развитие эрозий костей пазух носа, характерных для ГВ.



Рис.1. Седловидная деформация носа у пациента Б., 26 лет с ГВ.

Таблица 3. Клинические проявления ГВ

| Локализация процесса | Клинические симптомы |
|-------------------------------------|--|
| Поражение носа | Устойчивая ринорея, гнойно-кровянистые выделения из носа, носовые кровотечения, затруднение носового дыхания, коричневого цвета сухие корки в полости носа, ухудшение обоняния вплоть до отсутствия, перфорация носовой перегородки, формирование «седловидной» деформации носа |
| Синусы (пазухи) носа | Синусит с рентгенологическими признаками разрушения костей, в частности стенок верхнечелюстной пазухи |
| Поражение органа слуха | Снижение слуха вследствие гранулематозного воспаления среднего уха, возможно разрушение височных костей, в том числе сосцевидного отростка, с развитием тугоухости, снижение слуха вследствие облитерирующего и оссифицирующего лабиринтита |
| Полость рта | Гиперпластический гингивит, язвы языка и полости рта, редко повреждения неба |
| Орган зрения | Конъюнктивит, склерит (часто некротический), эписклерит, передний увеит, обструкция назолакримального тракта, гранулематоз орбиты (псевдотумор) проявляется экзофтальмом, ограничением подвижности глазного дна, кератитом, хемозом (отек конъюнктивы глазного яблока) и отеком диска зрительного нерва, заканчиваясь его атрофией и слепотой |
| Вовлечение глотки, гортани и трахеи | Боль в горле, охриплость голоса, стридорозное дыхание, субглоточный стеноз |
| Легкие | Кашель, иногда надсадный, боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье. У некоторых больных выявляются только изменения при рентгенографии грудной клетки. Возможно присоединение диффузного альвеолита с массивным легочным кровотечением. Поражение бронхиол приводит к нарушению бронхиальной проходимости и вторичной бронхиальной астме. Бронхиальная |

| | |
|--------------------------------|--|
| | обструкция крупных стволлов может быть причиной ателектаза сегмента или доли легкого. |
| Сердце | Перикардит, миокардит, эндокардит. Редко поражение митрального или трехстворчатого клапана с формированием порока. При коронарите развивается болевой или безболевой инфаркт миокарда. Возможно формирование гранулемы в проводящей системе сердца с развитием нарушений ритма сердца (полная атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахиаритмия) |
| Желудочно-кишечный тракт | Редко васкулит мезентериальных сосудов, возможны инфаркты селезенки (обычно определяются при секционном исследовании). Образование гранулемы в слизистой оболочке желудка может имитировать опухоль. Поражение поджелудочной железы проявляется острым или хроническим панкреатитом. Ишемический энтерит с возможным развитием желудочно-кишечного кровотечения, перфорации стенки кишки. |
| Почки | Гломерулонефрит (васкулит сосудов малого калибра почек). При биопсии почек иногда определяется васкулит сосудов среднего калибра |
| Поражение кожи | Включает пальпируемая пурпура, подкожные узлы (гранулемы Черджа-Стросса), язвы, папулы, везикулы |
| Суставы | Мигрирующие артралгии или полиартрит (крупных и мелких суставов) без развития стойкой деформации |
| Периферическая нервная система | Периферические мононевриты (имеющий смешанный сенсорный и моторный характер) |
| Центральная нервная система | поражается редко. Наблюдается клиника хронического менингита. Возможно интрацеребральное или субарахноидальное кровоизлияние. |

При ГВ развивается кондуктивная и нейросенсорная формы тугоухости. Кондуктивная потеря слуха при ГВ свидетельствует о поражении среднего уха, часто сопровождающемся серозным средним отитом. Гранулематозное воспаление среднего уха может также сдавливать седьмой черепной нерв, проходящий рядом со слуховым нервом (восьмой черепной нерв), который проходит в структуру среднего уха, с развитием пареза лицевого нерва. Нейросенсорная (кохлеарная) потеря слуха развивается вследствие поражения внутреннего уха и может ассоциироваться с вестибулярной дисфункцией (проявляющейся тошнотой, головокружением, звоном в ушах). Часто при ГВ отмечается «смешанная» тугоухость, являющаяся результатом кондуктивной и нейросенсорной потери слуха.

Поражение органа зрения. При ГВ отмечаются различные воспалительными поражениями глаз (рис.2). Гранулематоз орбиты (псевдотумор) может привести к экзофтальму и потери зрения вследствие ишемии зрительного нерва. При склерите отмечается светобоязнь, болевые ощущения и покраснение склер. Прогрессирование заболевания ведет к развитию некротического склерита может привести к хроническим язвам склеры и корнеальной оболочки с последующей потерей зрения. Периферический язвенный кератит может приводить к «расплавления роговицы». При ГВ часто встречаются эписклерит и конъюнктивит. Причем появление последних может быть не только симптомом заболевания, но и первым проявлением его рецидива. Возможно развитие переднего увеита и обструкции назолакримального тракта. Реже при ГВ выявляется задний увеит.

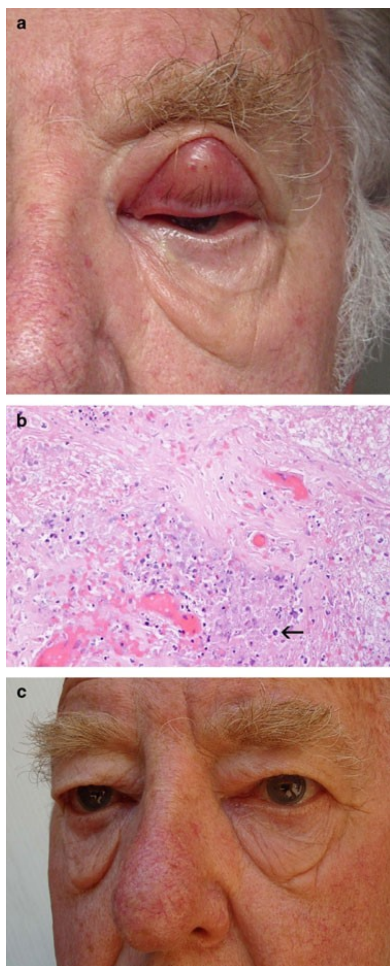


Рис. 2. Поражение века и глаз при гранулематозе Вегенера. Орбитальная гранулема верхнего века: а) До операции. б) Гистология биоптата - участки некроза с эозинофильной инфильтрацией. с) После удаления гранулемы.

Поражение полости рта. Классическими признаками при ГВ являются воспаление десен и язвы языка. Особенностью воспаления десен при ГВ является то, что межзубные сосочки становятся похожими на клубнику - отличительный признак заболевания. Указанные симптомы характеризуются выраженной болезненностью и быстрым улучшением состояния после начала терапии глюкокортикоидами.

Поражение глотки, гортани и трахеи. У некоторых пациентов, чаще у молодых женщин, развивается так называемый подскладочный ларингит с гранулематозным воспалением в гортани и трахее, длительно протекающий бессимптомно и манифестирующий лишь незначительным нарушением фонации, а в последующем - развитием стеноза в подскладочном сегменте, способного привести к острой асфиксии.

Поражение легких является важным признаком ГВ. Встречаются у 80% пациентов с ГВ и могут быть первым признаком болезни. Клинические симптомы поражения легких включают кашель, иногда надсадный, кровохарканье, одышку, иногда боли в грудной клетке. У некоторых больных заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается только при рентгенографии грудной клетки.

Поражение почек является важным диагностическим признаком ГВ (см.ниже). Изменения со стороны почек отмечаются примерно у 20% пациентов на момент постановки диагноза ГВ, и существенно возрастает (до 80%) при последующем течении болезни.

Артериальная гипертензия в целом не характерна для ГВ и выявляется редко.

Изменения со стороны других органов и систем. Неспецифические артралгии и выраженные артриты часто отмечаются на ранних стадиях ГВ. При ГВ отмечаются мигрирующие артралгии или полиартрит от крупных суставов нижних конечностей до

мелких суставов верхних конечностей без развития стойкой деформации. Иногда при ГВ выявляется ишемия и гангрена пальцев в результате воспаления средних пальцевых артерий.

Поражение кожных покровов наблюдается довольно редко. Кожные проявления при ГВ включают признаки, характерные для кожных васкулитов: пальпируемая пурпура, папулы, язвы везикулы и буллы. Осмотр кожных покровов должен включать тщательное обследование узлов. Так, гранулемы Черджа-Стросса (кожные внесосудистые некротические гранулемы), как правило, локализуются на разгибательных поверхностях локтей и других участках. Геморрагические высыпания, возникающие при ГВ, увеличивают диагностическую путаницу с эндокардитом.

Изменение периферической нервной системы при ГВ проявляется в виде периферических невритов, напоминающих таковые при узелковом периартериите. Однако невриты при ГВ протекают легче, чем при узелковом периартериите, и ограничиваются часто поражением одного нервного ствола. Центральная нервная система поражается редко, отмечены тромбоз сосудов головного мозга, интрацеребральное или субарахноидальное кровоизлияние у больных ГВ.

Диагностика. Лабораторная диагностика.

Данные рутинных лабораторных тестов и более специфичных исследований при ГВ представлены в таблице 4. Все эти показатели необходимы на первом этапе диагностического поиска при подозрении на ГВ. В то же время исключение болезни почек с помощью клинического анализа мочи имеет важное значение не только на исходном обследовании, но и при последующем наблюдении у всех пациентов с ГВ.

Таблица 4. Показатели лабораторных тестов при ГВ

| Исследование | Типичные результаты |
|--------------------------------------|---|
| Развернутый клинический анализ крови | - анемия нормохромная, нормоцитарная; при альвеолярном кровотечении возможна острая тяжелая анемия - лейкоцитоз от легкого до умеренного, обычно не более $18 \times 10^9/\text{л}$ - тромбоцитоз от умеренного до резко выраженного (количество тромбоцитов от $400 \times 10^9/\text{л}$, изредка до $1000 \times 10^9/\text{л}$) |
| Электролиты | Гиперкалиемия в случае выраженной дисфункции почек |
| Печеночные пробы | Повышение печени не характерно для ГВ, но при вовлечении увеличивается содержание аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови |
| Развернутый клинический анализ мочи | -гематурия (от легкой до выраженной) -эритроцитарные цилиндры - протеинурия |
| СОЭ/С- реактивный белок | Значительное увеличение в острой фазе, Хорошая корреляция с активностью процесса |
| Антинуклеарные антитела | Отрицательный |
| Ревматоидный фактор | Положительный у 40-50% больных |
| С3, С4 | Уровни комплемента от нормальных до увеличенных при ГВ, в отличие от системной красной волчанки, криоглобулинемии и др. заболеваний, при которых иммунные комплексы, по-видимости, играют важную роль |

| | |
|---|--|
| АНЦА | Положительный у 60-90% больных при ГВ. Антитела к протеиназе 3 находят у 90% больных с поражением дыхательных путей и почек и лишь у 70% больных без поражения почек |
| Антитела к гломерулярной базальной мембране | Выявляются у небольшого количества пациентов с ГВ |

Наряду с мочевым синдромом в виде протеинурии, гематурии нарастают азотемические показатели и прогрессивно снижается клубочковая фильтрация по клиренсу эндогенного креатинина. У некоторых больных нефропатия может иметь более доброкачественное течение и протекать с протеинурией и гематурией без быстрого нарастания почечной недостаточности. Динамика нарастания почечной недостаточности может быть различной и составлять от 4-8 недель при быстро прогрессирующем течении нефрита до 1,5-2 лет [24].

Скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови являются полезными (хотя и неполными) биомаркерами в случае длительного наблюдения для оценки активности процесса.

Методы визуализации.

Следует еще раз подчеркнуть, что у одной трети пациентов с ГВ выявляется бессимптомное поражение легких при **рентгенографии грудной клетки**. Гранулематозное воспаление альвеолярных капилляров и артериол легких приводит к развитию тяжелых легочных капилляритов. В легких появляются инфильтраты, которые способны подвергаться деструкции с образованием полостей, что приводит к кровохарканью и легочному кровотечению. Причем, инфильтраты, которые могут расти и уменьшаться, часто вначале неправильно диагностируются как пневмония. При рентгенологическом исследовании наряду с инфильтратами может быть картина легочной диссеминации. Одностороннее выявление теней мелких узелков часто может ошибочно интерпретироваться как рак легких. Как правило, отмечаются множественные узелки, расположенные билатерально и часто с наличием полости. Кроме того, установлено, что венозный тромбоз (в частности, тромбозы глубоких вен) и тромбоэмболии легочной артерии являются частым осложнением ГВ. Поэтому у пациентов с ГВ, предъявляющих жалобы на одышку, боль в груди или другие характерные симптомы следует исключить тромбоэмболию легочной артерии.

При определении степени поражения легких значительные преимущества имеют данные **компьютерной томографии** по сравнению с рентгенографией грудной клетки (рис.3).

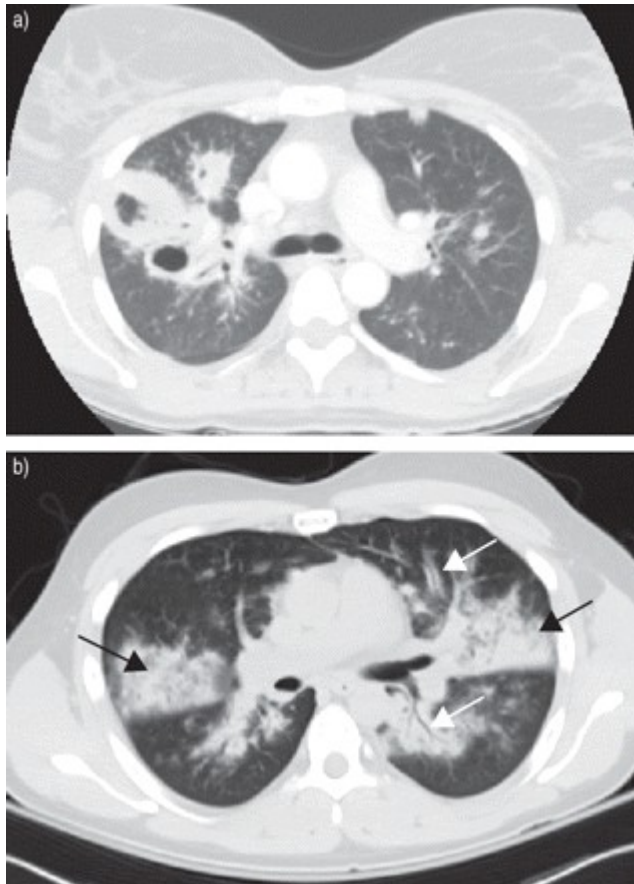


Рис.3. Данные компьютерной томографии грудной клетки гранулематозе с полиангиитом (Вегенера): а) множественные двусторонние узелки и полости распада у пациентки 40 лет с ГВ, подтвержденным биопсией и положительным тестом на ПР3-цАНЦА; б) томограмма пациента 22 лет с подтвержденным ГВ результатами биопсии и положительном результате теста на ПР3-цАНЦА, осложнившимся диффузным альвеолярным кровотечением. Черные стрелки указывают на участки заполнения альвеолярных дефектов, соответствующие месту кровотечения, подтвержденному бронхоскопией с бронхоальвеолярным лаважом. Кроме того, определяются участки перибронхиального воспаления (указаны белыми стрелками).

Следовательно, пациентам с подтвержденным ГВ или подозрением на него в числе основных исследований необходимо проведение компьютерной томографии грудной клетки. При компьютерной томографии у пациентов с ГВ фактически возможно выявление различных изменений (за редким исключением прикорневых лимфоузлов и средостения), включая плевральный выпот и неспецифические инфильтраты. В легких, как правило, определяются множественные и двусторонние узелки и полости распада. Изменения в легких часто располагаются на периферии легких и могут иметь клиновидную или округлую форму, что может быть ошибочно расценено как тромбоэмболия легочной артерии или злокачественное новообразование.

Биопсия. В связи с потенциально возможными многочисленными масками ГВ и несовершенством используемых методов обнаружения АНЦА (см. следующий раздел тестирование на АНЦА), для подтверждения диагноза ГВ требуется биопсия пораженного органа. Среди органов, поражение которых обычно происходит при ГВ, наиболее часто проводят биопсию следующих тканей (в порядке убывания): легкие, почки и верхние дыхательные пути (нос или его пазухи). При ГВ зоны некроза тканей часто настолько обширны, что их иногда называют «географическим некрозом». При этом даже при наличии всех трех патологических признаков (гранулематозного воспаления, васкулита и некроза) диагноз ГВ требует тщательной интеграции с клинической симптоматикой,

лабораторными и радиологическими данными. Также необходимо исключить кислотоустойчивые возбудители и патогенные грибки.

Далеко не во всех случаях достоверного ГВ результаты биопсии положительны. Это зависит от стадии болезни, предшествующей терапии и частого присоединения инфекции. Так, полная диагностическая триада при биопсии верхних дыхательных путей (носа, придаточных пазух носа и подвязочной области) определяется лишь в 15% случаев. Однако биопсия верхних дыхательных путей, как правило, безопаснее, чем легких или почек. При типичной симптоматике ГВ отрицательные результаты гистологического исследования не опровергают клинического диагноза. Но даже выявление нескольких признаков триады при биопсии носа или синусов подтверждает диагноз ГВ только при условии наличия других признаков заболевания.

Следует отметить, что при биопсии легкого (рис.4) у больных с ГВ патологический процесс представлен наиболее полно, что связано с забором большего количества ткани.

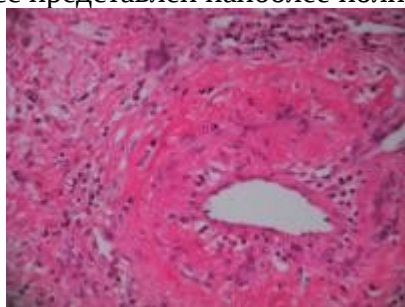


Рис. 4. Биопсия легочной ткани пациента с ГВ. Определяются признаки воспаления и васкулита.

При ГВ лейкоцитокластический васкулит характеризуется возможным вовлечением артерий, вен и капилляров с наличием или без признаков гранулемы. Некроз сосудов начинается со скопления нейтрофилов в стенки кровеносных сосудов (микроабсцессы), происходит перерождение тканей стенки сосуда с палисадообразным окружением из гистиоцитов. Слияние таких нейтрофильных микроабсцессов приводит к географическим некрозам. Однако результаты биопсии легкого далеко не всегда диагностически значимы, а тяжесть состояния больных может не позволить провести торакотомию; более показана трансбронхиальная биопсия с исследованием слизистой оболочки бронхов при их поражении.

Данные биопсии почки при ГВ являются неспецифичными (результаты могут быть подобны другим формам аутоиммунного гломерулонефрита). Однако быстро прогрессирующий нефрит является показанием к проведению биопсии почки. Обычно наблюдается некротизирующий гломерулит или гломерулонефрит. Описаны случаи капиллярного некроза [25]. Пятилетняя выживаемость 18 больных с ГВ с быстро прогрессирующим гломерулонефритом составила 67% [26]. Таким образом, применение адекватной терапии даже у пациентов с быстро прогрессирующим нефритом при ГВ являются обнадеживающими.

Серологические методики выявления антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА)

Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) – представляют собой неоднородную группу антител, образующихся на различные белки/ферменты цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов. Продемонстрировано, что в качестве антигенов АНЦА выступает ряд ферментов содержащихся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Известны две главные разновидности этих антител: преобладающие по частоте среди больных ГВ: антитела к протеиназе 3 и реже выявляемые антитела к миелопероксидазе. Выявление положительных результатов при исследовании на указанные АНЦА позволяет предположить диагноз. Однако, титры этих антител зачастую слабо коррелируют с

активностью заболевания и никогда не должны использоваться в качестве единственного метода оценки иммуносупрессивной терапии.

В настоящее время для выявления АНЦА широко используются методы иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа. В диагностике ГВ оба исследования являются взаимодополняющими и рекомендуется применять при подозрении на это заболевание. Отрицательные тесты АНЦА не исключают диагноз ГВ. Однако следует учитывать, что до 10% пациентов с активным нелеченным генерализованным ГВ при тестировании на АНЦА возможны отрицательные результаты, а при ограниченном ГВ - в 30% и более случаев АНЦА могут не определяться.

При флюоресцентной микроскопии для обнаружения АНЦА можно отметить несколько типов свечения цитоплазмы клеток. Выделяют два основных типа свечения АНЦА - цитоплазматический и перинуклеарный (рис.5).



Рис. 5. Основным методом выявления АНЦА является метод непрямой иммунофлюоресценции, с помощью которого обнаруживают два основных типа свечения АНЦА - цитоплазматический (цАНЦА) и перинуклеарный (пАНЦА). Цитоплазматический тип АНЦА (цАНЦА) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме клетки между долями ядра лейкоцита. При выявлении преринуклеарного типа свечения (пАНЦА), свечение как бы очерчивает доли ядра лейкоцита, оставляя неокрашенным ядро клетки.

Вместе с тем следует иметь в виду, что при ГВ отмечена низкая специфичность и низкое положительное прогностическое значение метода иммунофлюоресценции. Поэтому в диагностике ГВ недостаточно только определение типа цАНЦА или пАНЦА. У пациентов с васкулитом выявление цАНЦА типа свечения обычно (до 90%) соответствует обнаружению (с помощью иммуноферментного анализа) антител к протеиназе 3 (PR3-цАНЦА). Наличие как цАНЦА типа свечения при иммунофлюоресцентном исследовании, так и PR3-цАНЦА с помощью иммуноферментного анализа имеет высокое прогностическое значение при ГВ.

Большая часть сывороток, индуцирующих перинуклеарный тип иммунофлюоресценции, реагирует с миелопероксидазой (myeloperoxidase) (МПО) - основным микробицидным ферментом азурофильных гранул, генерирующим кислородные радикалы. Антитела к МПО были впервые описаны у больных с

идиопатическим быстро прогрессирующим олигоиммунным гломерулонефритом с полулуниями, который представляет собой клиническую разновидность микроскопического полиангиита [27]. В отличие от антител к ПРЗ, пАНЦА/анти-МПО не обладают высокой специфичностью для диагностики какого-либо конкретного васкулита и выявляются при всех АНЦА-ассоциированных васкулитах и родственных им заболеваниях. Антитела к МПО встречаются у большинства больных идиопатическим некротизирующим васкулитом с полулуниями, микроскопическом полиангиите, а также при ГВ без антител против ПРЗ/цАНЦА.

Определение цАНЦА в качестве скринингового теста позволяет увеличить выявляемость ГВ, особенно на ранней стадии, у пациентов с лимитированной и атипичной формами заболевания или перекрестными ангиитными синдромами, а также верифицировать диагноз у некоторых больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. При АНЦА-васкулитах рекомендуется серийное исследование АНЦА. Персистенция цАНЦА в стадии ремиссии у больных ГВ требует более длительного (до 5 лет) применения иммуносупрессивных препаратов.

Вместе с тем было бы ошибкой ставить знак равенства между положительным тестом на АНЦА и диагнозом ГВ, не выполнив дальнейших серологических и гистологических исследований [28]. АНЦА могут выявляться не только при васкулитах. Их обнаруживали в сыворотке больных с язвенным колитом и болезнью Крона, а также у здоровых родственников этих больных [29] и в сыворотке больных с бактериальным эндокардитом [30], рецидивирующим полихондритом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [31]. Определенную роль в индукции образования АНЦА и патогенезе васкулитов могут играть лекарства: пропилтиоурацил и гидралазин, имеются указания на возможное воздействие пенициллина, аллопуринола и сульфасалазина, антибиотиков, антиконвульсантов, наркотиков и др. [32]. Описано несколько случаев выявления АНЦА при холестериновой эмболии [33], постстрептококковом гломерулонефрите и тромбозе легочной артерии [34].

Общепринято выделять три периода в течении ГВ:

- Дебют заболевания: локальные изменения верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз;
- период генерализации: поражение внутренних органов, в первую очередь легких и почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит);
- терминальный: развитие почечной и/или легочно-сердечной недостаточности.

В США применяются классификационные критерии диагностики ГВ, предложенные Американской Коллегией Ревматологии (АКР) (табл.5). Диагноз ГВ базируется на наличии признаков васкулита в присутствии хотя бы двух из четырех нижеперечисленных критериев.

Таблица 5. Критерии диагностики ГВ Американской Коллегии Ревматологии (АКР) [35]

| |
|---|
| <p>1. Воспаление носа и ротовой полости Развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа.</p> <p>2. Патологические изменения на рентгенограмме легких Наличие на рентгенограмме легких узелков, фиксированных инфильтратов или полостей распада.</p> <p>3. Изменение мочевого осадка Микрогематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры</p> <p>4. Гранулематозное воспаление при биопсии Гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления в пределах сосудистой стенки артерии или в периваскулярной или экстравазальной области (артерий или артериол).</p> <p>Требуемое количество критериев: 2</p> |
|---|

Чувствительность: 88,2%

Специфичность: 92%

Важными **диагностическими критериями ГВ** являются [36]:

- 1) язвенно-некротический ринит, синусит (гнойно-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения);
- 2) разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты, седловидная деформация носа;
- 3) инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение);
- 4) быстро прогрессирующий гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек);
- 5) антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови, прежде всего цАНЦА и ПРЗ/цАНЦА.

В рекомендациях Европейской антиревматической лиги по ведению больных васкулитами подчеркивается, что исследование антител к цитоплазме нейтрофилов (как с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, так и посредством иммуноферментного анализа) следует проводить в соответствии с клинической ситуацией (уровень доказательности - 1А, сила рекомендации - А). Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении васкулита. В случае подозрения на васкулит данное исследование рекомендуется выполнять как для подтверждения диагноза, так и для последующей оценки больных с этим заболеванием (уровень доказательности - 3, сила рекомендации - С). При каждом амбулаторном осмотре больного с васкулитом клиническое обследование следует выполнять в определенной последовательности, включая общий анализ мочи и другие основные лабораторные тесты (уровень доказательности - 3, сила рекомендации - С). Такой подход позволяет не только мониторировать течение заболевания, но и вносить корректировки в тактику лечения пациента, включая раннее выявление побочных эффектов иммуносупрессивной терапии.

Прогноз при ГВ не совсем благоприятный: в случае поздней диагностики больные погибают в течение первого года от легочно-сердечной и почечной недостаточности, присоединения инфекции. При генерализованной форме смерть больных наступает в течение 5 месяцев [37]. Принято считать, что прогноз ГВ кардинально изменился после введения в практику его лечения комбинации глюкокортикоидов и циклофосфана [24]. При лечении циклофосфаном и глюкокортикоидами 4-летняя выживаемость составляет 93% [38]. В исследовании Клименко С.В. [11] у 15% больных продолжительность жизни после установления диагноза ГВ составляет от 15 до 26 лет. В отдельных исследованиях показано, что продолжительность жизни больных с ГВ сейчас может составлять до 20 лет и более [3]. Применяемое в настоящее время лечение не позволяет добиться полного выздоровления больных. Осложнения, обусловленные длительным применением циклофосфана, в первую очередь, тяжелые инфекции, геморрагический цистит и токсический гепатит, могут быть одной из возможных причин смерти больных ГВ [11].

Приводим одно из собственных наблюдений.

Больная Ю, 37 лет, поступила в ревматологическое отделение городской больницы №28 г. Харькова с жалобами на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, периодически ознобы с повышением температуры до 38⁰С, одышку и учащенное сердцебиение при незначительной физнагрузке, кровянистые выделения из носа, повышенное образование корок в носу, головные боли, головокружения, периодически тупые боли в поясничной области.

Считает себя больной с апреля 2008 г., когда без видимых причин появилась заложенность носа, кровянистые выделения из носа, повышенное образование корок в носу. Дважды в 2008 г. лечилась в стационаре по месту жительства по поводу подострого риносинусита, энцефалопатии, вегето-сосудистой дистонии, затем в 08-09/2008 г. – в ЛОР-отделении диагноз: острый риносинусит, синусогенная энцефалопатия. 28.11.08 г.

при компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены полиморфные очагово-инfiltrативные и гранулематозные очаги, местами с распадом, участок поствоспалительного фиброза, установлен диагноз: гранулематоз Вегенера, назначен метпред, имуран. Состоит на «Д» учете, ежегодно - стацлечение в ревмоотделении городской больницы №28. Настоящее ухудшение – около 3-х недель, на фоне перемены погоды. Амбулаторное лечение – без эффекта.

Страховой анамнез: инвалид II группы. Не работает.

Из анамнеза жизни: ОРЗ, ангины, хронический пиелонефрит, мочекаменный диатез (по УЗИ). Вредные привычки отрицает. При поступлении: состояние средней тяжести, питание достаточное, кушингоид, стрии багрового цвета в области подмышек, кожные покровы и слизистые обычной окраски, сухость кожи. Периферические лимфоузлы не пальпируются, щитовидная железа не увеличена. Молочные железы без особенностей. Аускультативно над легкими жесткое дыхание, хрипов нет. ЧДД 22 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Сердце - деятельность ритмичная, ослаблен I тон на верхушке. АД 110/60 мм рт. ст. ЧСС=Пс= 98 в 1 мин. Язык влажный, при пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Пастозность лица, голеней, стоп. Стул и диурез не нарушены.

Данные дополнительных методов исследования:

В крови: эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 122 г/л, тромбоциты 425,0 Г/л, лейкоциты $11,0 \times 10^9/л$, эозинофилы 1%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 65%, лимфоциты 21%, моноциты 11%, СОЭ 29 мм / час. Анализ мочи и биохимические показатели без патологических изменений.

При компьютерной томографии органов грудной клетки: по сравнению с данными за 2010г отмечается отрицательная динамика в виде появления в S6 правого легкого на месте ранее описанных изменений мягкотканой плотности образования размерами до 42x34 мм, с нечеткими лучистыми контурами, с полостью распада до 24x10мм, в прилежащих отделах также отмечается появление группы очаговых образований. Кроме того, отмечается отрицательная динамика в субплевральном отделе S9 левого легкого в виде появления аналогичного образования размерами до 21x20 мм и в S10 левого легкого - размерами до 21x12 мм без полостей распада. В остальном данные прежние. Консультирована фтизиатром.

Функция внешнего дыхания: нарушений вентиляции легких нет. ОФВ1- 85,73%, ОФВ1% - 87,04. ЖЕЛВд 92,08%.

Реовазография: интенсивность пульсового кровенаполнения нижних конечностей снижена, тонус сосудов снижен, венозный отток не нарушен. Интенсивность пульсового кровенаполнения верхних конечностей снижена, тонус сосудов: крупных – повышен, мелких – норма, венозный отток в норме.

С учетом перечисленных данных был поставлен клинический диагноз: Гранулематозный системный васкулит (болезнь Вегенера), хроническое течение, активность II ст, с поражением кожи (трофические изменения), легких (прогрессирующие инфильтраты, с полостью распада), почек (нефропатия, ХПН 0 ст.).

Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга.

В стационаре назначено: метипред 12 мг/сутки, имуран 50 мгx2р в день, кальций Д3 никомед 1tx2р в день, оmez 20 мг, курантил 25 мгx4р в день, трентал. На фоне проводимой терапии уменьшилась общая слабость и головные боли.

Таким образом, ранняя диагностика ГВ и быстрое начало лечения, направленное на предупреждение необратимых изменений органов, имеет решающее значение. Так, одновременное выявление у одного пациента признаков патологии легких и почек требует исключения ГВ или микроскопического полиангиита, а рецидив синусита или среднего отита у взрослых пациентов среднего возраста, особенно резистентных к антибактериальной терапии, должен вызывать подозрение на ГВ. Знание направлений

диагностического поиска крайне важны для врачей различного профиля, поскольку ранняя диагностика ГВ и дальнейшее правильное ведение пациентов с этим заболеванием оказывают существенное влияние на прогноз.

Литература

1 Mukhtyar C., Guilevin L., Cid M.C. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;3:310-7.

2 Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Баранов А.А. и др. Иммунологические методы оценки активности некротизирующих васкулитов (гранулематоз Вегенера и микроскопического полиартериита) с поражением почек // *Терапевтический архив*, 1996.- Т.68, N 6.- С.50-52.

3 Koldingsnes W., Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arth Rheum* 2000;43:2481-7.

4 Ball G.V., Bridges Jr.S.L. Ed *Vasculitis*. New York: Oxford University Press 2002; 1-4, 34-45.

5 Hunder G.G., Arend W.P., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthr and Rheum* 1990; 33: 1065-1067.

6 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. . Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.

7 Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.И. *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль: Верхняя Волга, 1999: 9, 35-37.

8 Haynes B.E. *Vasculitis: pathogenic mechanisms of vessel damage*. In: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, 2nd edition (ed J.I. Gallin and L.M.S.R. Golgstein)/ New York: Raven Press 921-941.

9 Lane SE, Watts R, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. August 2005;7:270-275

10 Watts RA, Lane SE, Koldingsnes W, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis*. December 2001;60(12):1156-7

11 Клименко С.В. Гранулематоз Вегенера: клинические особенности современного течения, прогностические факторы, исходы // Автореферат ... канд. мед. наук.- 2006.- 20 с.

12 Savige J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features / J. Savige // *Kidney Int*.- 2000.- Vol. 57.- P. 846-862.

13 Csernok E. A. critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis / E. Csernok // *Rheumatology (Oxford)*.- 2002.- Vol. 41, № 11.- P. 1313-1317.

14 Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis. *Am J Med*. July 2007;120:643.e9-14.

15 Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. January 1994;120(1):12-17

16 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. Jul 15 2010;363(3):221-32

17 Kallenberg CGM. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *J Autoimmun*. February-March 2008;30:29-36.

18 Kallenberg CGM. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. December 2010;12(6):399-405.

19 Xiao H, Heeringa P, Liu Z, et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol*. July 2005;167(1):39-45.

20 Kallenberg C.G.M., Tervaert J.W.C. What is new in systemic vasculitis? (A report from the 9-th International Vasculitis/ANCA Workshop). *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (11): 924-925.

- 21 Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* October 2008;14(10):1088-96
- 22 Spagnolo P, Richeldi L, DuBois RM. Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* December 2008;29:610-619.
- 23 Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, et al. Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol.* March 2007;2(2):290-9.
- 24 Fauci A.S. et al. Wegener granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years // *Ann. Intern. Med.*- 1983.- Vol.98.- P.76.
- 25 Watanabe T., Nagafuchi Y, Yoshikawa Y, Toyoshima H. // *Hum Pathol.* 1983 Jun;14(6):551-7.
- 26 Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Макарьянц М.Л. Быстро прогрессирующий нефрит при гранулематозе Вегенера // *Br J Rheumatol* 1996; 35:1150-1153.
- 27 Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1651-1657
- 28 Shafiei K., Luther E., Archie M. et al. Wegener's Granulomatosis: Case Report and Brief Literary Review. *JABFP* 2003; 16 (6): 555-559
- 29 Maren P., Van De Walle S., Bernaert P. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and small vessel vasculitis. *Acta Clin Belg* 2003; 58 (3): 193-200
- 30 Choi H.K., Lamprecht P., Niles J.L. et al. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and antiproteinase 3 antibodies. *Arthr Rheum* 2000; 43: 226-231.
- 31 Geffriaud-Ricouard C., Noel L.H., Chauveau D. et al. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39 (3): 125-136
- 32 Choi H.K., Merkel P.A, Niles J.L. ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:743-744
- 33 Delen S., Boonen A., Landewe R. et al. An unusual case of ANCA positive disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 780-881
- 34 Brijker F., Magee C.C., Cohen Tervaert J.W. et al. Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Nephrol* 1999; 52 (6): 344-351
- 35 Laevitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990; criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthr Rheum* 1990; 33: 1101-1107
- 36 Гринштейн Ю.И. Васкулиты.- Красноярск: ИПК «Платина», 2001.- 2-4 с.
- 37 Казимирко В.К., Иваницкая Л.Н., Кутовой В.В., Силантьева Т.С. Лечение гранулематозных васкулитов (лекция) // *Семейная медицина.* – 2010.- №1.- С.12-18
- 38 Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.). Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей. - М.: Литтерра, 2003. - 507 с.