

О.В. Курята¹
 І.Л. Караванська¹
 В.Ю. Луценко¹
 Т.К. Лисунець²

¹Кафедра госпітальної терапії
 № 1 і профпатології

¹Дніпропетровська державна
 медична академія

²КЗ «Обласна клінічна лікарня
 ім. І.І. Мечникова»

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА ЯК ОДНЕ З ДІАГНОСТИЧНО ПРОБЛЕМНИХ ПИТАНЬ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

(клінічний випадок трирічного
 спостереження)

Ключові слова: гранулематоз
 Вегенера, системний васкуліт,
 діагностика, лікування,
 спостереження.

Резюме. Проаналізовано проблему різноманітності клінічної картини системних васкулітів. Описано клінічний випадок трирічного спостереження хворої на гранулематоз Вегенера в Дніпропетровській обласній клінічній лікарні ім. І.І. Мечникова, що був замаскований ЛОР-патологією (2 роки).

Системні васкуліти продовжують залишатися однією з важливих проблем сучасної клінічної медицини. В останні роки спостерігається підвищення захворюваності й ураження осіб молодого та працездатного віку, що супроводжується ранньою інвалідизацією хворих і високою смертністю за відсутності лікування [1]. Системні васкуліти — це гетерогенна група захворювань, основною морфологічною ознакою яких є запалення судинної стінки, а спектр клінічних проявів залежить від типу, розміру, локалізації ураження судин і тяжкості супутніх запальних порушень [2]. Починаючи із сорокових років минулого століття здійснювалися багаторазові спроби створення загальноприйнятої класифікації і номенклатури васкулітів. Але до сьогодні залишаються суперечливі питання щодо системних васкулітів та їх класифікації. Практичне значення має перелік системних васкулітів за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), однак цей перелік не враховує багатьох васкулітів [3].

Гранулематоз Вегенера (ГВ) (синоніми: хвороба Вегенера, некротизуючий респіраторний гранулематоз, алергічний гранулематозний ангіїт, некротизуючий ангіїт із гранулематозом) — це запалення респіраторного тракту та некротизуючий васкуліт з ураженням дрібних і середніх судин (капіляри, венули, артеріоли й артерії), що, як правило, поєднується з некротизуючим гломерулонефритом [4].

На сьогодні, як і раніше, це захворювання відзначають дуже рідко (близько 3 випадків на 100 тис. населення) [4]. Може початися в будь-якому віці, але найчастіше розвивається у осіб віком 30–50 років. Дещо частіше хворіють чоловіки [5].

Хворі на ГВ з ураженням верхніх дихальних шляхів та нирок за відсутності адекватного лікування мають дуже поганий прогноз: в середньому тривалість життя цих пацієнтів становить менше 1 року [5]. Смерть настає внаслідок дихальної та ниркової недостатності та приєднання інфекції ураження інших органів і систем [4].

Незважаючи на багаторічне вивчення цього захворювання, його етіологія й патогенез досі залишаються нез'ясованими. У таких ситуаціях говорять про вірогідну мультифакторну природу хвороби — вона розвивається в результаті поєднання дії кількох факторів: антигену(-ів) одного або кількох мікроорганізмів, або імуногенних хімічних субстанцій [5]. Також можливий вплив неантигенних факторів навколишнього середовища: ультрафіолетових променів, середньорічної температури, вологості, психоемоційного напруження [4]. Початок хвороби з ураження верхніх дихальних шляхів, середнього вуха і легень, а також маніфестація захворювання після перенесеної респіраторної інфекції нашоєдує на думку про існування конкретного інфекційного агента.

Гістологічно ГВ характеризується некротичним васкулітом артерій середнього калібру судин мікроциркуляторного русла і утворенням гранульом як у стінці судини, так і в навколишніх тканинах, та, як правило, появою продуктивного флєбіту. У судинах процес проходить ті ж стадії набряку, некрозу, що й при вузликівому поліартриті, але специфічним є утворення гранульом із великою кількістю гігантських багатоядерних клітин [7].

Перші прояви захворювання різноманітні [6, 8, 15]. Як правило, діагноз встановлюється досить пізно, що пояснюється відсутністю специфічних ознак на початкових етапах захворювання. Зазвичай захворювання починається поступово і проходить у своєму розвитку три етапи [5]. На першому етапі може виникати локальне ураження верхніх дихальних шляхів, середнього вуха й органа зору, що спостерігається у близько 82% випадків захворювань [8]. Ураження респіраторного тракту при хворобі ГВ проявляється гранулематозним запаленням й некрозом верхніх дихальних шляхів, пазух носа та носоглотки [5].

Відзначимо, що відомі окремі випадки, які супроводжуються появою васкулітного запалення [5, 7, 10, 14].

У світовій медичній літературі існує ряд повідомлень, в яких описуються окремі випадки проявів ХВ у дихальній системі, сечовидільній системі та ураження орбіти [6–10, 17]. При цьому вказується, що 22–54% пацієнтів мають нейрогенні прояви центральної нервової системи: черепну невротію, менінгіт, напади [10–12]. Ураження орбіти відзначали у 13 гістологічно підтверджених випадках з топичною картиною пухлини орбіти [15, 16].

Таким чином, системний характер цього захворювання зумовлює складність його діагностування та проведення ефективних терапевтичних заходів лікування, тому кожний клінічний випадок заслуговує особливої уваги щодо його розгляду.

Пропонуємо вашій увазі випадок складної діагностики гранулематозного системного васкуліту (ХВ) у жінки віком 36 років. Від початку хвороби до встановлення діагнозу минуло 3 роки.

Хвора С., 1973 року народження, за професією молодша медична сестра, у квітні 2006 р. (на період звернення хворій виповнилося 33 роки) була госпіталізована до Обласної клінічної лікарні (ОКЛ) імені І.І. Мечникова зі скаргами на зниження слуху, ускладнене носове дихання, частий нападаподібний кашель з відходженням незначної кількості слизової мокроти, біль у грудній клітці зліва, підвищення температури тіла до 38,0–39,4 °С протягом 2 тиж, загальна слабкість і втомленість.

Збір анамнезу дозволив виявити, що починаючи з 2004 р. хвора зверталася до лікаря з приводу погіршення носового дихання та слуху. Протягом наступних 2 років пацієнтка неодноразово проходила лікування у зв'язку з діагностованими поліпозом, хронічним риносинуситом, двобічним кохлеоневритом, серозним середнім отитом. З березня 2006 р. спостерігалось погіршення стану хворої: підвищення температури тіла до 38,0–39,4 °С, з'явився кашель з відходженням незначної кількості слизового мокротиння, посилилася загальна слабкість. Пацієнтка звернула увагу на втрату маси тіла. З 31.03.2006 р. по 03.04.2006 р. перебувала на лікуванні у Центральній районній лікарні з приводу виявленого абсцесу верхньої долі лівої легені. Для подальшої діагностики захворювання та лікування була переведена 04.04.2006 р. до ОКЛ ім. І.І. Мечникова та госпіталізована у пульмонологічне відділення. З анамнезу життя: шкідливі звички, туберкульоз легень, алергічні реакції на медичні препарати чи їжу хвора заперечує. Дані об'єктивного обстеження: Індекс Кетле — 24,5 кг/м². Загальний стан хворої — тяжкий, положення вимушене з піднятим головним кінцем, шкірні покриви бліді, периферичних набряків немає, при огляді щитовидна залоза не візуалізується, при пальпації — безболісна, симптом ковтка — негативний. При перкусії — над лівою легенею — тимпанічний звук, аускультативні — жорстке дихання, одиничні дрібнопухирчасті хрипи зліва у верхній долі легені, посилення голосового тремтіння зліва. Границі сер-

ця в межах норми, при аускультативі серця — тони приглушені та ритмічні. Артеріальний тиск (АТ) — 115/70 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) — 80 уд./хв., частота дихання (ЧД) — 23/хв. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка та селезінка без особливостей. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

При проведенні лабораторних досліджень встановлено: гемоглобін — 88 г/л, еритроцити — $3,49 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $13,9 \cdot 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 65 мм/год, С-реактивний білок — 192 (норма — до 5), ревматоїдний фактор — 12 (норма — до 11). Загальний аналіз сечі без патологічних змін. Виконано ЕКГ. **Висновок:** ритм синусовий. Зроблена рентгенографія органів грудної клітки у прямій (рис. 1) та боковій проекції зліва (рис. 2).

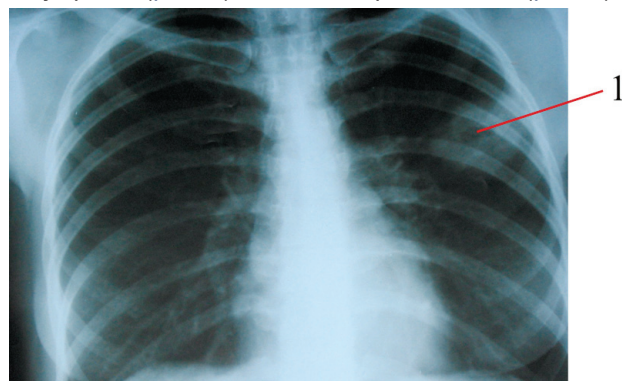


Рис. 1. Рентгенограма грудної клітки, пряма проекція. 1 — округла тінь із невеликими порожнинами розпаду в центрі



Рис. 2. Рентгенограма грудної клітки, ліва бокова проекція. 1 — округла тінь із невеликими порожнинами розпаду в центрі

Висновок: при рентгенографії органів грудної клітки в прямій та боковій проекції зліва в субаксиллярному сегменті (Ах) округлий фокус неоднорідної структури без чітких контурів, розміром 5,5 × 4,0 см з ознаками розпаду на фоні посиленого легеневого малюнка. На всьому протязі легеневого малюнка без особливостей. Синуси вільні. Праворуч — без структурних змін. Купол діафрагми чіткий.

Встановлено попередній діагноз: інфільтративний туберкульоз верхньої долі лівої легені в фазі розпаду. Не останню роль у встановленні цього діагнозу зіграв той факт, що пацієнтка знаходилася у тривалому контакті з чоловіком, хворим на ту-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

беркулез. Для підтвердження цього захворювання було запропоновано консультацію фтизіатра, дослідження мокротиння в динаміці на наявність *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) у мазках мокротиння та рентгеноконтроль при проведенні проти-запальної терапії.

Хвора оглянута фтизіатром. У динаміці МБТ не виявлено. Встановлено діагноз: абсцес верхньої долі лівої легені. Запропоновано протягом 2 тиж провести етіотропну антибактеріальну терапію, спрямовану на вірогідних збудників абсцесу чи туберкульозу легень, із повторним оглядом хворої після лікування.

При бактеріологічному дослідженні мокротиння росту патогенної мікрофлори не отримано. При обстеженні зразків сироваток крові (за даними вірусологічної лабораторії) антитіл до ВІЛ не виявлено. При бактеріологічному дослідженні венозної крові росту мікрофлори не отримано.

Хвора оглянута ЛОР-лікарем. Встановлено діагноз: хронічний двосторонній кохлеонеурит, туговухість III ст., хронічний двосторонній середній отит у стадії загострення.

На 9-ту добу лікування захворювання в ОКЛ стан хворої погіршився: посилився кашель, загальна слабкість. Зберігалися скарги на головний біль, ускладнене носове дихання, біль у носі. Температура тіла — 37,8 °С. У легенях при аускультатії ди-

ханья жорстке. ЧД — 20/хв. АТ — 115/70 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні. ЧСС — 86 уд./хв. З метою подальшого обстеження хворої зроблено комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки (рис. 3), ультразвукове дослідження серця (ЕХО-КГ).

Висновок КТ органів грудної клітки: праворуч — у задньому сегменті верхньої долі (1) округле утворення до 13мм в діаметрі. Аналогічне (2) утворення до 8 мм в діаметрі в S₅ праворуч. Зліва, в аксиллярному субсегменті (3), округле утворення 44 мм в діаметрі з порожниною розпаду неправильної форми (рис. 7).

ЕХО-КГ (13.04.09) висновок: Фіброз мітрального клапана (МК). Хибне сухожилля лівого шлуночка. Порожнини серця не розширені. Скоротна функція задовільна. Фракція викиду (ФВ) — 68,3%.

Хвора знову була оглянута фтизіатром. Запропоновано: продовжити обстеження мокротиння на наявність МБТ, провести бронхологічне обстеження та подовжити протизапальну терапію, тому що на той час мало місце більше клінічних даних, які свідчили про септичну пневмонію. Рентгеноконтроль через 10–12 днів.

Динаміка загального аналізу мокротиння наведена в табл. 1.

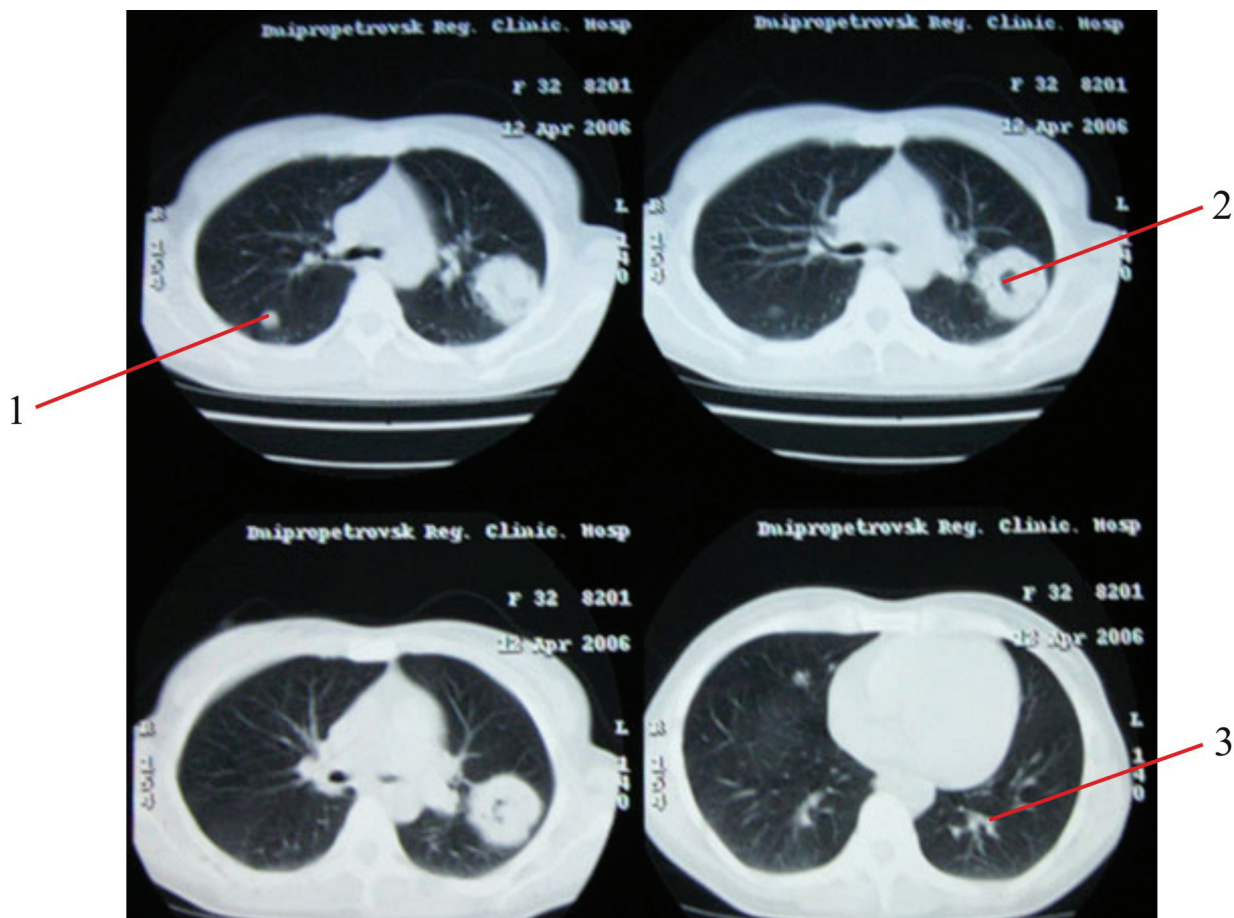


Рис. 3. КТ органів грудної клітки хворої С. 12.04.2006 р. 1 — округле утворення до 13 мм; 2 — утворення до 8 мм; 3 — округле утворення 44 мм в діаметрі з порожниною розпаду

Динаміка загального аналізу мокротиння хворої С.

Показник	05.04.2006	07.04.2006	10.04.2006	11.04.2006	13.04.2006	19.04.2006	20.04.2006	04.05.2006
Колір	Сірий	Сірий	Сірий	Сірий	Сірий	Сірий	Сірий	Сірий
Характер	Слизовий	Слизовий	Слизовий	Слизовий	Слизовий	Слизовий	Слизовий	Слизовий
Консистенція	Тягуча	Тягуча	Тягуча	Тягуча	Тягуча	Тягуча	Тягуча	Рідка
Епітеліальні клітини	10–18	3–4	10–12	Плоский 8–10	Плоский 12–15	3–4	Плоский великої кількості	1–2
Лейкоцити (нейтрофільні гранулоцити)	3–4	½ п/з	2–3	4–5	2–4	До 45–80	4–6	1 п/з
МБТ	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в

У табл. 1, 2 і 5: п/з – в полі зору; у табл. 1 і 5: н/в – не виявлено.

ФБС (19.04.2006): двобічний ендобронхіт переважно з ураженням верхньо-дольового бронха зліва. МБТ і атипичних клітин за результатами біопсії не виявлено. Згідно з даними обстеження бронхоальвеолярного змиву: на фоні великої кількості еритроцитів, лейкоцитів велике скупчення епітелію бронхів — часто з дегенеративними змінами у стадії розпаду.

Незважаючи на проведену терапію позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки не спостерігалось. Враховуючи наявність у хворої гарячки, надсадного кашлю, періодичного кровохаркання, відсутності ефекту від етіотропної антибактеріальної терапії протягом 3 тиж, даних рентгенологічного дослідження (наявність утворення на межі S₃₋₆ з порожниною деструкції без наявності рідини та двох вогнищ у правій легені КТ від 19.04.2006 р.), було запропоновано виключити підозру на діагноз: пухлина лівої легені та метастази у правій легені. Хвора оглянута онкоторакальним хірургом. **Висновок:** більше даних на користь гострого абсцесу верхньої частки лівої легені, який ускладнився двобічною септичною пневмонією. Цей діагноз потребував диференціювання з периферичним Сг верхньої долі лівої легені T_xN_xM_x з метастатичним ураженням другої легені, лімфогранулематозом.

Проведено пункцію збільшеного підпахвинного лімфатичного вузла зліва з подальшим гістологічним дослідженням, виявлено: гіперплазію лімфоїдної тканини, клітин Березовського — Штернберга немає.

Проведена повторно ФБС (02.05.2006). Слизова оболонка верхнього дольового бронха гіперимована з наявністю фібрину на слизовій оболонці проміжного бронха зліва з переходом на нижньо-дольовий бронх, є ділянка гіперимованої слизової з накладенням фібрину, гемоконтактна. З проміжного бронха справа взято біопсію на атипичні клітини. результати дослідження бронхоальвеолярного змиву та біопсії наведені у табл. 2 у порівнянні з дослідженнями, попередньо проведеними 19.04.2006 р.

Зроблена КТ ОГК, в результаті якої встановлено зменшення розмірів утворення в лівій легені до 34 мм та виявлено значні ділянки інфільтрації легеневої тканини праворуч у верхній та нижній долі.

Для верифікації діагнозу проведено трансторакальну біопсію утворення у верхній долі лівої легені (рис. 4) та виконано цитологічне дослідження біоптату.

Таблиця 2

Дослідження бронхоальвеолярного змиву хворої С.

Показник	Дата	
	19.04.2006	02.05.2006
Епітелій бронхів	Скупчення до 8–10 п/з, частково з дегенеративними змінами у стадії розпаду	Скупчення до 14–15 п/з, частково з дегенеративними змінами у стадії розпаду
Еритроцити	Велике скупчення	Велике скупчення
Лейкоцити	Велике скупчення	Скупчення до 50–60
Нейтрофільні гранулоцити	–	–
Клітини з ознаками атипії та МБТ	Не виявлено	Не виявлено



1

Рис. 4. КТ органів грудної клітки із трансторакальною біопсією 05.05.2006 р. 1 – пункція утворення лівої легені

При цитологічному дослідженні отриманого матеріалу на фоні великої кількості еритроцитів виявлено нейтрофільні гранулоцити — 4–5 в полі зору, міцями до 8–10 од., мезотелій — 1–2 од.; клітини з ознаками атипії та МБТ не виявлено.

Оглянувши хвору гематолог заперечив системне захворювання крові, провів корекцію терапії лікування анемії.

У ході аналізу результатів досліджень виключено туберкульозний та онкологічний процеси в легенях. У зв'язку з відсутністю лікувального ефекту від антибактеріальної та протизапальної терапії хворій призначено глюкокортикостероїди (преднізолон 60 мг/добу). На фоні корекції лікування самопочуття пацієнтки покращилося: знизилася температура тіла до субфебрильних цифр, покращився слух, за даними загального аналізу крові знизилася ШОЕ.

Це дало вагому підставу для діагностування вірогідного системного захворювання сполучної тканини. Хвора була переведена до ревматологічного відділення. На той час пацієнтка висловлювала скарги на задишку у спокої, біль у гомілкових м'язах, відчуття оніміння верхніх та нижніх кінцівок, мерзлякуватість, невпевненість при ходьбі, виразкові дефекти в порожнині рота, осиплість голосу, ускладнене носове дихання, біль в ділянці перенісся, герпетичні висипи на губах.

При оцінці показників імунограми виявлено підвищення IgM у сироватці крові до 7,2 г/л (норма: 0,5–2,5 г/л), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) до 0,200 од. опт. щільності (норма до 100 од.), імуноглобулінів класу G до антигенів вірусу простого герпесу 1-го і 2-го типу — (результат позитивний (4.3)), імуноглобулінів класу G до антигенів цитомегаловірусу: — (результат позитивний (2,8)). Аналіз на наявність антинуклеарних антитіл — негативний.

З боку показників ревмокомплексу спостерігалось підвищення С-реактивного протеїну до 24 (норма до 5), ревматоїдного фактора — до 24 (норма до 12).

Проведено біопсію слизової перегородки носа по краях виразки, яка виявила тканинний детрит, що складався з фібрину та некротичної тканини.

Висновки спеціалістів:

ЛОР-лікаря: у хворі двобічний сенсоневрит, хронічна сенсоневральна туговухість, хронічний атрофічний риніт (виразково-некротична форма), хронічний катаральний ларингіт.

Невропатолог: полінейропатія з вираженою сенсорною атаксією з помірно вираженим в'ялим тетрапарезом.

Нефролог: вторинний гломерулонефрит, сечовий варіант, хронічна ниркова недостатність (ХНН) І ст.

У ході комплексного аналізу: анамнезу захворювання, динаміки клінічно-лабораторних досліджень встановлено попередній діагноз: гранулематозний системний васкуліт (хвороба Вегенера). Для достовірного встановлення діагнозу ГВ Американським ревматологічним коледжем (Leavitt K.Y. et al., 1990) запропоновано 4 критерії діагностики ГВ, чутливість яких становить 88%, а специфічність — 92% [2, 3]. Діагноз ГВ можна поставити за наявності двох або більше з наведених у табл. 3 критеріїв.

Негативні результати гістологічного дослідження не виключають діагноз ГВ.

У хворі виявлено 3 із 4 діагностичних критеріїв, що стало підставою для остаточного встановлення діагнозу: гранулематозний системний васкуліт (хвороба Вегенера), хронічний перебіг II–III стадії з ураженням верхніх дихальних шляхів (хронічна сенсорна туговухість, хронічний атрофічний виразково-некротичний риніт), слизової порожнини рота (виразково-некротичний стоматит), з ураженням легень (множинні абсцеси легень), нирок (гломерулонефрит, сечовий варіант, хронічна ниркова недостатність I стадії), нервової системи (полінейропатія з вираженою сенсорною атаксією, помірно вираженим в'ялим тетрапарезом).

Таблиця 3

Діагностичні критерії ГВ (хвороба Вегенера) (ACR, 1990)

Назва критерію	Виявлення критерію у хворі
Запалення носової чи ротової порожнини (поява болючих виразок у ротовій порожнині чи кров'янистих або гнійних виділень з носу)	Виявлено
Зміни при рентгенологічному обстеженні грудної клітки (при рентгенографії легень визначаються фіксовані інфільтрати або порожнини)	Виявлено
Зміни в сечовому осаді (мікрогематурія >5 еритроцитів у полі зору, еритроцитарні циліндри)	Виявлено
Гранулематозне запалення при біопсії (гістологічні зміни характеризуються гранулематозним запаленням стінок артерій та артеріол в периваскулярних та екстраваскулярних зонах)	Не виявлено

У відділенні ревматології (згідно з рекомендаціями NHI) хворій проводили комбіновану імуносупресорну терапію, яка включала: пульс-терапію циклофосфаном (400 мг/тиж) та глюкокортикостероїдну терапію преднізолоном (50 мг/добу). Відзначалася позитивна рентгенологічна динаміка: зменшилась інтенсивність інфільтрації легень з обох боків, також покращилися показники загального аналізу крові: знизилася ШОЕ, підвищився рівень гемоглобіну та еритроцитів.

ГВ відрізняється від інших васкулітів більш важким і прогресуючим перебігом, значною активністю процесу та нетривалими періодами ремісії після прийому імуносупресантів [2]. Протягом наступних 3 років хвора перебувала під диспансерним наглядом і неодноразово проходила лікування у ревматологічному відділенні. З 2007 р. інвалід II групи за цим захворюванням.

При контрольному огляді у травні 2010 р. хвора скаржилась на оніміння нижніх кінцівок, біль у м'язах стегон, гомілок та помірний біль у стопах, окістях при рухах, головний біль, задишку під час фізичного навантаження, втрату слуху, слизово-гнійні виділення з носу. При обстеженні: загальний стан середньої тяжкості, шкірні покриви бліді, на кінцівках висипи за типом екзантем. Обличчя місяцеподібне, сідловидна деформація носу, різко знижений слух, пацієнтка користується слуховим апаратом. Деформації суглобів немає. При аускультатії — легеневий звук, дихання жорстке. Перкуторно межі серця розширені вліво на 2 см. Тони серця приглушені, акцент II тону над аортою, систолічний шум над верхівкою. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 2 см виступає з-під реберної дуги, безболісна. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки: справа — без видимих патологічних змін; зліва — у середньому полюсі, неправильної форми, середньої інтенсивності, без чітких контурів тінь розміром близько 2,0 см у діаметрі, зв'язана з коренем легень за рахунок локального фіброзу (рис. 5).

Після проведених додаткових методів обстеження ЕХО-КТ, УЗД органів черевної порожнини та нирок було підтверджено прогресування захворювання: ураження шлунково-кишкового тракту (хроніч-

ний панкреатит, гепатомегалія), ураження серця (гідроперикард до 100 мл, зниження ФВ — 53% СН II-Аст., ФК II (NYHA).



Рис. 5. Рентгенограма органів грудної клітки 2010 р. 1 — без чітких контурів тінь розміром близько 2,0 см

Таким чином, за анамнезом хвороби у цьому клінічному випадку діагноз встановлено через 3 роки від початку захворювання через відсутність специфічних ознак на початкових етапах захворювання. На першому етапі захворювання виникло локальне ураження верхніх дихальних шляхів (що відзначають у 92% випадків захворювання на ГВ), середнього вуха (у 82% випадків). Такий стан пацієнтки пояснює, чому першими були її звернення до оториноларинголога. Подальший розвиток хвороби супроводжувався ускладненням носового дихання, скупченням кров'яних кірок у носі, зниженням слуху, осиплістю голосу. Зазначені симптоми то затухали, то загострювалися. Хронічне запалення слизової оболонки **порожнини рота** призвело до виникнення болючих виразок (виразково-некротичного стоматиту). Хронічне запалення слизової оболонки глотки — до обструкції евстахієвої труби, що, у свою чергу, спричинило розвиток гострого гнійного середнього отиту та хронічного серозного середнього отиту.

Поступово захворювання перейшло у другий етап. Через 3 роки додалися ознаки генералізації процесу: ураження внутрішніх органів (легені, нирки), постійна ремітивна гарячка (яка не зникла під впливом антибіотикотерапії), втрата маси тіла. Слідом за ураженням верхніх дихальних шляхів спостерігалися зміни в легенях (при рентгенологічному дослідженні відзначена картина пневмонії зі схильністю до абсцесудування, плевральний випіт) із виникненням та зростанням легенево-серцевої недостатності. Однобічний процес швидко трансформувався у двобічний.

Зміни в лабораторних показниках свідчили про наявність системного запалення, але вони не є специфічними для ГВ: спостерігалося збільшення кількості лейкоцитів, еозинофілів, тромбо-

цитів, зниження гемоглобіну, значне прискорення ШОЕ (табл. 4).

Таблиця 4

Показник	Показники загального аналізу крові хворої С.						
	05.04.2006	08.04.2006	11.04.2006	19.04.2006	22.04.2006	24.04.2006	28.04.2006
Еритроцити (3,9–4,7 Т/л)	3,49	2,9	3,4	3,31	2,83	3,44	3,33
Гемоглобін (120–140 г/л)	88	85	86	86	92	113	81
Лейкоцити (4,0–9,0 Г/л)	13,9	14,2	10,8	9,0	8,7	6,8	15,5
Тромбоцити (180–320 Г/л)	475	–	515	459	320	240	522
Нейтрофільні гранулоцити паличкоядерні (1,0–6,0%)	4	2	3	2	1	3	5
Нейтрофільні гранулоцити сегментоядерні (47,0–72,0%)	73	76	76	70	72	65	73
Еозинофіли (0,5–5,0%)	3	4	4	4	7	7	6
Моноцити (3,0–11,0%)	7	2	2	2	6	9	6
Лімфоцити (19,0–37,0%)	13	14	14,5	21,9	14	16	10
ШОЕ (2–15 мм/год за Панченковим)	65	63	50	48	48	47	48

При генералізації процесу відбулося значне підвищення С-реактивного білка та виявлено ревматоїдний фактор. Підвищення концентрації С-реактивного білка (у нормі <5 мг/л) і наявність у 50–60% хворих ревматоїдного фактора **корелює** з активністю хвороби. Згідно з біохімічним дослідженням крові спостерігалось зниження концентрації альбумінів до 32 г/л.

На цьому етапі ураження **нирок** (виявлене у 11% хворих) обмежалося гломерулонефритом із протеїнурією, гематурією. Про наявність його свідчили зміни в аналізі сечі: з'явилися гематурія, протеїнурія й циліндрурія (табл. 5).

Зниження функції клубочків, викликане запальним процесом, іноді супроводжувалося підвищенням концентрації креатиніну в сироватці крові.

Ураження **нервової системи** зафіксовано у пацієнтки через 2 роки від початку хвороби у вигляді енцефалопатії та цефалічного синдрому. При генералізації процесу діагностовано полінейропатію з вираженою сенситивною атаксією з помірно вираженим в'ялим тетрапарезом, на 5-й рік хвороби — множинну невропатію, енцефалопатію складного генезу II ступеня.

Погіршення гостроти зору.

Таблиця 5

Показники	Показники загального аналізу сечі хворої С.								
	05.04.2006	11.04.2006	19.04.2006	28.04.2006	10.05.2006	14.05.2006	18.05.2006	26.05.2006	27.05.2006
Питома вага	1010	1015	1013	1018	1017	1006	1012	1007	1010
Білок (г/л)	н/в	н/в	н/в	н/в	0,066	0,6	0,6	0,6	1,0183
Лейкоцити (п/з)	н/в	н/в	4–5	н/в	2–3	5–6	10–12	3–6	35–45
Еритроцити (п/з)	н/в	н/в	8–10	н/в	н/в	10–12	30–40	4–7	½ п/з
Гіалінові циліндри	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	Одиничні	н/в	н/в	Гіалінові 1–2, зернисті 0–1

Кістково-м'язова система уражається у 67% хворих. У цієї хворої відзначено при генералізації процесу з 4-го року хвороби біль у суглобах і м'язах. Артрити малих (окістя та склепіння стопи) і великих (кульових та колінних) суглобів не призвели ні до деформації, ні до руйнування суглобного хряща.

Скарги з боку серця з'явилися на 4-й рік початку захворювання у вигляді болю в ділянці серця, задішки. Діагностовано міокардіосклероз міокардичний, недостатність МК I ступеня, трикуспідального клапана I ступеня.

На 5-й рік захворювання діагностовано ураження **шкіри**, яке відзначається у 46% хворих і включає папули, везикули, пурпуру, що пальпується, виразки, підшкірні вузли.

Діагностовано також руйнування хряща та кісткової тканини носової перегородки, що призвело до утворення характерної для цього захворювання сидлоподібної деформації носа.

На 6-й рік захворювання констатовано ураження шлунково-кишкового тракту (хронічний панкреатит, гепатомегалія), а також прогресивне ураження серця (порушення діастолічної функції лівого шлуночка, гіпертрофія стінок ЛШ, гідроперикард, СН II-A ст., ФК II (НУНА)).

Виділяють 4 стадії перебігу ГВ:

I — риногенний гранулематоз (гнійно-некротичний, виразково-некротичний риносинусит, назофарингіт, ларингіт, деструкція кісткової та хрящової перегородки носа, очних ямок);

II — легенева стадія (поширення процесу на легенева тканину);

III — генералізоване ураження (ураження дихальних шляхів, легень, нирок, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту (афтозний стоматит, глосит, диспептичні розлади);

IV — термінальна стадія (ниркова і легенево-серцева недостатність, що призводить до летального кінця протягом 1 року від початку хвороби). Діа-

гностування захворювання відбулося на **3-й стадії перебігу хвороби**.

Хронологія виявлення основних симптомів та динаміка перебігу хвороби наочно подана на **рис. 6**.

Відсутність характерних ознак на початковому етапі захворювання, а також анамнестичні дані зумовили необхідність диференційної діагностики з туберкульозом легень, пухлинами верхніх дихальних шляхів і легень, іншими інфекційними (пневмонія з нефритом) і неінфекційними гранулематозами (саркоїдозу, лімфогранулематозу).

ГВ — хронічне захворювання, при якому важливо підтримувати баланс імуносупресії. Вірогідність виживання пацієнтів без лікування дуже низька.

Раніше ГВ завжди призводив до смерті, зазвичай протягом кількох місяців після розвитку ниркової недостатності. До часу застосування глюкокортикостероїдів смертність протягом року становила понад 90%, а тривалість життя у середньому не перевищувала 5 міс. Застосування стероїдів продовжило життя пацієнтів у середньому до 8 міс. Однак у зв'язку з високою інтенсивністю прогресування захворювання (відзначають у 96% всіх випадків захворювання), мототерапія глюкокортикоїдами не використовується для лікування ГВ. Упровадження у схеми лікування циклофосфаміду (ЦФ) у 1970 р. стало головним проривом у терапії ГВ.

На сьогодні стандартом у лікуванні ГВ є імуносупресивна терапія ЦФ (2 мг/кг/добу перорально) та преднізолоном (1 мг/кг/добу).

За даними літератури після проведення лікування ЦФ та преднізолоном кількість хворих, тривалість життя яких перевищила 5 років, становить близько 75–80% загального числа випадків, а 10 років — 65%. Пацієнтка С. з 2006 р. отримує комбіновану імуносупресорну терапію. У зв'язку з високою активністю процесу згідно з рекомендаціями ННІ проводиться пульс-терапія ЦФ (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12-й місяць) починаючи з 2007 р.

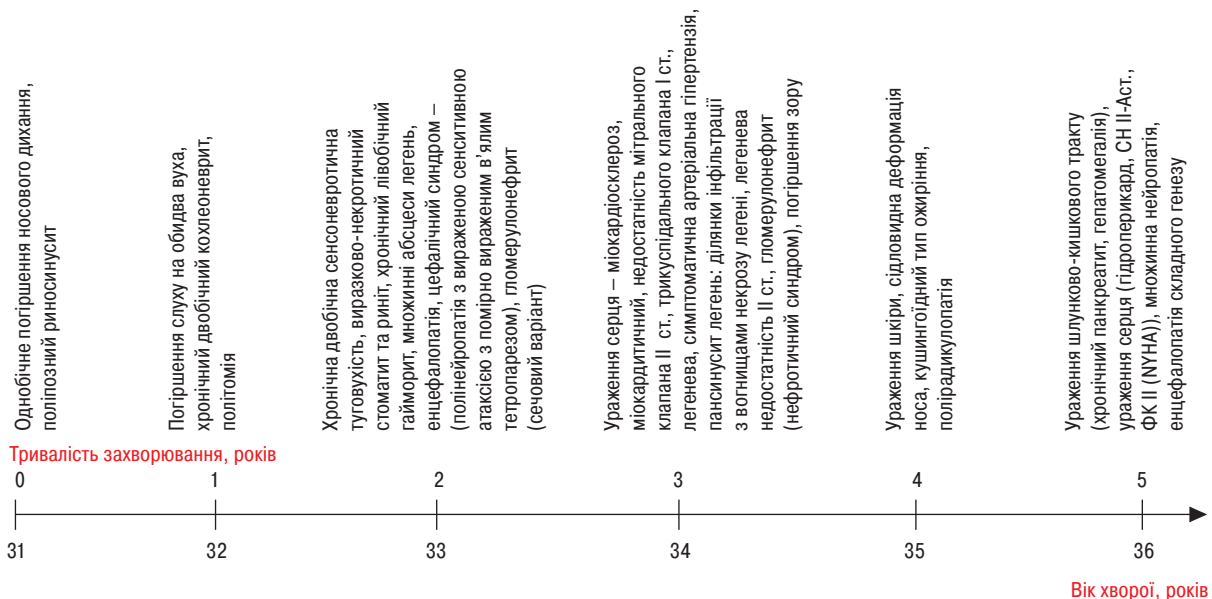


Рис. 6. Хронологія виявлення основних симптомів та динаміка перебігу ГВ

Правильне та своєчасне діагностування гранулематозу Вегенера залишається одним з актуальних питань внутрішньої медицини. Розглянутий клінічний випадок характерний тим, що повільний розвиток хвороби Вегенера був протягом 3 років замаскований ЛОР-патологією та проявом ряду симптомів, властивих для абсцесу легень, туберкульозного та онкологічного процесу, що зумовило проведення детальної диференційної діагностики. Крім того, достовірна діагностика ГВ потребує диференціації ряду інших хвороб, які супроводжуються легенево-нирковим синдромом, та терміновим призначенням імуносупресивної терапії, а від лікаря — знань клінічної симптоматики та принципів лікування ГВ, оскільки в цьому разі буде досягнуто позитивного результату щодо перебігу хвороби та підвищення якості та збільшення тривалості життя пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Передерій В.Г., Ткач С.М.** (2009) Основи внутрішньої медицини. Нова книга, Вінниця, т. 1, 639 с.
2. **Наказ МОЗ України** від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія».
3. **Коваленко В.М., Шуба Н.М.** (2007) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 158 с.
4. **Зербино Д.Д., Чоляк В.В.** (2009) Класифікації васкулитів и критическая оценка проблемы. Серце і судини, 4 (28): 93–100.
5. **Стерлинг Дж. Вест** (2001) Секреты ревматологии: Пер. с англ. под общей ред. д-ра мед. наук, проф. В.Н. Хирманова. Москва: БИНОМ, Санкт-Петербург Невський Діалект, 750 с.
6. **Богдан І.С.** (2009) Хвороба Вегенера. Новости медицины и фармакологи в Украине, 18 (2092): 17–19.
7. **Бровкина А.Ф.** (2008) Гранулематозные заболевания орбиты (гранулематоз Вегенера и саркоидоз). Медицинский центр Управления делами Президента РФ, Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. 8: 45–54.
8. **Бровкина А.Ф.** (2007) Болезни орбиты Москва, 106с.
9. **Zycinska K., Wardyn K.A., Tyszko P. et al.** (2007) Analysis of early death based on the prediction model in Wegener's granulomatosis with pulmonary and renal involvement. Adv. Exp. Med. Biol., 319–321.
10. **Asmus R., Koltze H., Muhle C. et al.** (2005) MRI of the head in Wegener's granulomatosis. Adv. Exp. Med. Biol., 471–475.
11. **Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y.** (1992) Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann. Intern. Med., 488 p.
12. **Jeroen Miesen M.A., Emiel N., Janssens W. et al.** (1999) Diabetes insipidus as the presenting symptom of Wegener's Granulomatosis. Nephrol. Dial. Transplant., 426–429 p.
13. **Drachman D.A., Bethesda M.D.** (2007) Neurological Complications of Wegener's Granulomatosis. Adv. Exp. Med. Biol., 38–42.
14. **Provenzale J.M., Allen N.B.** (2006) Wegener granulomatosis: CT and MR findings. Am. J. Neuroradiol., 785–792.

15. **Murphy J.M., Gomez-Anson B., Gillard J.H. et al.** (2004) Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. Radiology, 799 p.

16. **Koldingnes W., Nossent J.** (2008) Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. Rheumatology., 572–582.

17. **Mekhail T.M., Hoffman G.S.** (2000) Long-term outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. Rheumatology, 1237–1240.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА КАК ОДИН ИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ПРОБЛЕМНЫХ ВОПРОСОВ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ (клинический случай трехлетнего наблюдения)

О.В. Курята, И.Л. Караванская, В.Ю. Луценко, Т.К. Лисунец

Резюме. Проанализирована проблема разнобразной клинической картины системного васкулита. Описан клинический случай трехгодичного наблюдения больной гранулематозом Вегенера в Днепропетровской областной больнице им. И.И. Мечникова, который в течение 2 лет был замаскирован ЛОР-патологией.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, системный васкулит, диагностика, лечение, наблюдение.

WEGENER'S GRANULOMATOSIS AS PROBLEMATIC QUESTION OF INTERNAL MEDICINE (a clinical case of 3-year observation)

O.V. Kuryata, I.L. Karavanska, V.Y. Lutsenko, T.K. Lysunets

Summary. The problem of systemic vasculitis clinical picture is analysed. The clinical case of three years patient observation with Wegener's granulomatosis in the Mechnikov hospital of Dnepropetrovsk which was accompanied by ENT pathology during two years is described.

Key words: Wegener's granulomatosis, systemic vasculitis, diagnostics, treatment, observation.

Адреса для листування:

lucvic@yandex.ru
gothic_soumin@mail.ru

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

«Biogen» получит права на разработку и продвижение иммунопрепаратов

По материалам www.biogenidec.com

«Biogen Idec Inc» подписала соглашение о приобретении подразделения швейцарской биотехнологической компании «Neurimmune».

По условиям соглашения «Biogen» получит права на реализацию трех программ в сфере ле-

чения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и амиотрофический боковой склероз. «Biogen» будет ответственна за разработку и коммерциализацию продуктов. В свою очередь компания «Neurimmune» получит авансовый платеж в размере 32,5 млн дол. США, а также поэтапные выплаты на общую сумму до 395 млн дол.