

## СЛУЧАЙ МОЛНИЕНОСНОГО ТЕЧЕНИЯ АНЦА-НЕГАТИВНОГО ВАРИАНТА ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛОР-ОРГАНОВ

**Д. Фернандо**<sup>1-3</sup>, кандидат медицинских наук,  
**В. Шпотин**<sup>1-3</sup>, доктор медицинских наук,  
**А. Гостюнин**<sup>1</sup>,  
**С. Кудаев**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань

<sup>2</sup>Астраханский государственный медицинский университет

<sup>3</sup>Астраханский филиал Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России

<sup>4</sup>Патологоанатомическое бюро, Астрахань

E-mail: dinafernando.lor@gmail.com

DOI: 10.29296/25877305-2018-01-25

*Описан редкий случай АНЦА-негативного варианта гранулематоза Вегенера с тяжелым, молниеносным течением, манифестировавший первичным поражением ЛОР-органов.*

**Ключевые слова:** ревматология, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера – ГВ) представляет собой редкое иммунозависимое заболевание, которое характеризуется гранулематозно-некротическим системным васкулитом, наиболее часто вовлекающим в патологический процесс верхние дыхательные пути с дальнейшим поражением легких и почек [1]. ГВ может возникать в любом возрасте, но наиболее часто манифестирует в возрасте 25–55 лет. Распространенность ГВ в последние годы увеличивается и, по данным литературы, в настоящее время в странах Европы составляет до 5 на 100 тыс. населения [2].

Для постановки диагноза ГВ необходимо наличие у больного 2 признаков из 4 (критерии Американского колледжа ревматологов):

- признаки поражения верхних дыхательных путей, язвы слизистой оболочки рта;
- наличие инфильтратов или полостей при рентгенографии легких;
- мочевого синдром в виде микрогематурии или эритроцитарных цилиндров;
- гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления стенок артерий или артериол или в периваскулярном пространстве в биоптате [3].

Механизм возникновения заболевания объясняют иммунной дисфункцией, когда клетки иммунной системы организма и вырабатываемые ими агрессивные вещества начинают атаковать собственные ткани и органы. Имеются сведения о возможной генетической предрасположенности. Иммуногенетическими маркерами являются антигены HLAB7, B8, DR2 [4].

В результате повреждения тканей вследствие воздействия инициирующего воспалительного процесса развивается весьма специфический иммунный ответ. Часть этого ответа направлена против ранее экранированных эпитопов белков гранул нейтрофилов, что приводит к высоким титрам аутоантител, известных как антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). За этим нередко следуют развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), нарушение микроциркуляции. Образование АНЦА считается характерным признаком ГВ в большинстве случаев и используется для ранней диагностики. По данным литературы, чувствительность и специфичность этого теста превышают 70%. На основании данного факта ГВ относят к числу так называемых АНЦА-васкулитов.

Тем не менее почти у 20% пациентов с ГВ тест на АНЦА дает сомнительный результат, у 10% ГВ относят к так называемым АНЦА-отрицательным формам [5, 6]. Причиной этого может быть ранняя стадия заболевания с локальным поражением верхних дыхательных путей, а также ремиссия на фоне медикаментозного лечения. Выделяют несколько подтипов АНЦА, из которых для ГВ наиболее характерно выявление АНЦА к миелопероксидазе и протеиназе-3 [7, 8].

В дебюте заболевания самый частый признак – поражение верхних дыхательных путей. В развернутой стадии оно возникает у 90–94% больных и характеризуется упорным ринитом с гнойно-геморрагическим отделяемым и изъязвлением слизистой оболочки носа. Возможно формирование седловидной деформации носа из-за деструкции костных и хрящевых структур. Помимо ринита, возможны патологические изменения в трахее, придаточных пазухах носа, полости рта, гортани и среднем ухе с последующим формированием гранулем. При объективном исследовании в полости носа (ПН) слизистая оболочка резко отечна, гиперемирована, не сокращается под действием адреналина, дыхание через нос затруднено; как правило, отмечаются гнойные выделения из носа, носовые кровотечения, язвенные изменения слизистой оболочки [9].

За период 2014–2017 гг. в Александро-Мариинской областной клинической больнице Астрахани были пролечены 5 пациентов с ГВ (1 женщина и 4 мужчин) в возрасте от 32 до 67 лет. Двое пациентов с локальными поражениями ЛОР-органов и орбиты первоначально были госпитализированы в соответствующие специализированные отделения для купирования угрожающих жизни состояний с дальнейшим лечением у ревматолога. У одного из них был выявлен АНЦА-негативный вариант ГВ.

***Пациент**, 53 лет, обратился в ЛОР-отделение в январе 2017 г. Доставлен с жалобами на пульсирующую головную боль и боль в носу, наличие плотного, крайне болезненного инфильтрата в области наружного носа, гнойные выделения из носовых ходов с резким гнилостным запахом, выраженное затруднение носового дыхания, фебрильную (до 40°C) температуру тела.*

*Ранее находился на стационарном лечении в другом регионе с диагнозом: абсцесс носовой перегородки, реактивный отек нижних век. Новообразование ПН слева. Согласно выписке из истории болезни, первые симптомы заболевания появились в декабре 2016 г. (около 1,5 мес назад). По месту жительства пациенту проведено комплексное противовоспалительное лечение со вскрытием и дренированием абсцесса, выполнена биопсия новообразования носа. Результат патогистологического исследования – железисто-фиброзный полип. В связи с ухудшением состояния направлен в Астрахань.*

Объективно на момент обращения в Александро-Мариинскую областную клиническую больницу: наружный нос деформирован из-за выраженной инфильтрации мягких тканей. Кожа наружного носа ярко гиперемирована, гипертермирована, заметно напряжена, пальпация резко болезненна. Имеется рана от ранее выполненного хирургического вмешательства (дренирование абсцесса). Носовые ходы значительно сужены вследствие отека и инфильтрации, из-за чего задние и средние отделы ПН необозримы. В передних отделах, в области преддверия ПН слева имеется бугристое, контактно кровоточащее новообразование небольшого размера. В просвете носовых ходов — обильное гнойное отделяемое с резким запахом. Носовое дыхание почти отсутствует. Остальные ЛОР-органы без особенностей.

При компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух носа в проекции спинки носа, мягких тканей лица, лобной области определен крупный мягкотканый компонент с наличием газа и жидкости без резких контуров и границ. Костные стенки боковых скатов носа истончены, отмечена их частичная деструкция. Перегородка носа в хрящевом отделе полностью разрушена (рис. 1).

Клинический диагноз: абсцесс наружного носа; остеомиелит носовых костей; конъюнктивит обоих глаз.

По неотложным показаниям под общей анестезией наружным разрезом вдоль боковых скатов носа с обеих сторон выполнено вскрытие абсцесса с секвестротомией. Операционные находки: некротизированные ткани, густое гнойное отделяемое, деструктивная полость, распространяющаяся на спинку носа и боковые скаты. Кости носа слева истончены, в верхних отделах, в проекции сочленения носовых костей с лобной костью имеется костный дефект размером 0,5×1,0 см, неправильной формы. Край грушевидного отверстия и передние отделы сошника кариозно изменены, обнаружены узурация костной ткани в области естественных швов и свободно лежащий костный секвестр. Хрящевой отдел носовой перегородки деструктивно полностью разрушен. Произведены некрэктомия до здоровой кости, дренирование гнойных полостей. Новообразование в преддверии ПН резецировано.

Лабораторные показатели общего анализа крови и мочи — без патологических изменений. Отмечено повышение уровня фибриногена крови и увеличение концентрации С-реактивного белка до 41,6 мг/л. Ревматоидные факторы — <8; тест на АНЦА — отрицательный. При микробиологическом исследовании выделены *Streptococcus viridians* и *Enterococcus faecalis*.

В отделении получал комплексное лечение: сочетание нескольких антибактериальных препаратов, дезинтоксикационные, антигистаминные препараты, антикоагулянты и антиагреганты. Раны ежедневно промывались раствором антисептиков. Гистологическая верификация удаленного новообразования: смешанная гемангиома с воспалением, изъязвлением.

В послеоперационном периоде — значительное улучшение общего самочувствия. Стихание гнойно-воспалительного процесса сопровождалось уменьшением выраженности синдрома системной воспалительной реакции с нормализацией температуры тела, купированием болевого синдрома и исчезновением гнилостных выделений из носа.

С положительной клинической динамикой на 14-е сутки после операции больной выписан для дальнейшего наблюдения и лечения у хирурга и ЛОР-врача по месту жительства.

Госпитализирован в хирургическое отделение районного стационара. На фоне продолженного лечения — значительное ухудшение общего состояния, в связи с чем через 7 дней больной вновь доставлен родственниками в Астрахань (рис. 2).

На момент повторной госпитализации больной предъявлял жалобы на значительное усиление боли и чувства «распирания» в области надпереносья и лба, субфебрилитет, общее недомогание, значительную слабость.

Объективно: мягкие ткани в области наружного носа, надпереносья значительно отечны, инфильтрированы. Заметно увеличились пастозность и отек нижних век обоих глаз. Послеоперационные раны частично зажили вторичным натяжением, частично зияют с обнажением носовых костей. Ранее интактные участки костной ткани приобрели признаки кариозных изменений. На КТ придаточных пазух носа — состояние после вскрытия абсцесса носа; усилились явления инфильтрации мягких тканей наружного носа; появились признаки экссудативного фронтита, вероятно, реактивного.

Под наркозом пациенту выполнена ревизия послеоперационных ран с повторной биопсией. Операционные находки: в области мягких тканей надпереносья и наружного носа визуализированы новообразованные патологические ткани хрящевой плотности с распадом, распространяющиеся из клеток решетчатого лабиринта

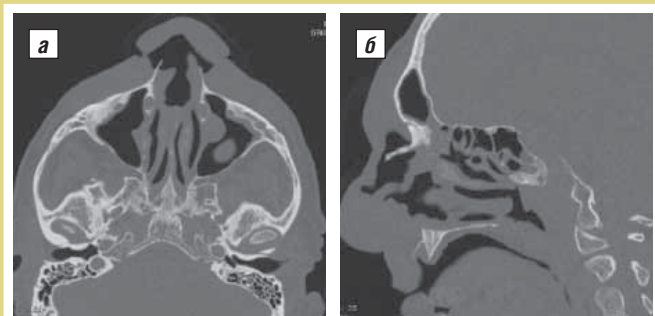


Рис. 1. Деструкция носовой перегородки и носовых костей на КТ



Рис. 2. Пациент при повторном обращении (отрицательная динамика после кратковременного улучшения состояния)

и носовых раковин; при ревизии ПН обнаружены некротизированные носовые кости и сошник, скудное гнойное отделяемое. Выполнена некрэктомия, из нескольких участков повторно взяты биоптаты (рис. 3).

В послеоперационном периоде состояние больного временно улучшилось – в течение 2 сут после операции практически отсутствовал болевой синдром, общее самочувствие – с положительной динамикой, появился аппетит.

Консервативная терапия продолжена. Однако на 3-и сутки после вмешательства общее состояние больного стало прогрессивно ухудшаться, появился критический болевой синдром, потребовавший добавления к лечению наркотических анальгетиков; стал быстро нарастать отек мягких тканей лица.

При повторном гистологическом исследовании обнаружены признаки некротического васкулита, эндартериита, периартериита с деструктивными и пролиферативными явлениями; выставлен патоморфологический диагноз ГВ.

На рис. 4, а – визуализируется сосуд с выраженным периваскулярным склерозом, склерозом его стенок и лимфолейкоцитарной инфильтрацией, на рис. 4, б – obtурирующие смешанные тромбы в просвете сосудов.

После верификации диагноза пациент госпитализирован в ревматологическое отделение по месту жительства. Стационарно был проведен короткий курс лечения цитостатиком, назначены постоянная гормональная терапия (преднизолон), наркотические анальгетики.

В течение 1 мес после постановки диагноза локально отмечались прогрессирующая деструкция лицевых

костей, полный лизис медиальной и латеральных стенок ПН с формированием обширных дефектов, перфорации твердого нёба. Возникали эпизодические аррозивные кровотечения. За это время купировался болевой синдром, и впервые за 3 мес заболевания появилась и стала быстро нарастать легочная симптоматика. Летальный исход наступил через 2,5 мес после диагностики ГВ. Ориентировочная продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов (со слов больного) составила около 4 мес.

Наблюдаемый случай АНЦА-негативного варианта ГВ протекал в ограниченной форме и характеризовался молниеносным течением. Особенность его заключалась в локальном поражении верхних дыхательных путей с выраженной деструкцией мягких тканей и костей лица без признаков системных изменений.

Таким образом, только ранняя диагностика ГВ, учитывая тяжесть заболевания и его неблагоприятное течение, позволяет достичь хотя бы временного улучшения качества жизни пациентов и продления периода ремиссии. При выявлении плохо купируемых рецидивирующих гнойно-деструктивных поражений верхних дыхательных путей, глаз и кожи лица целесообразно в максимально короткие сроки провести расширенное гистологическое исследование тканей, даже при наличии АНЦА-отрицательных тестов.

## Литература

- Allen S., Harvey C. Imaging of Wegener's granulomatosis // Br. J. Radiol. – 2007; 80: 757–65.
- Mohammad A., Jacobsson L., Westman K. et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // Rheumatology (Oxford). – 2009; 12: 1560–5.
- Leavitt R., Fauci A., Bloch D. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // Arthritis Rheum. – 1990; 33: 1101–7.
- Зубкова Л.Л., Балданова И.П., Борхонова И.В. и др. Гранулематоз Вегенера (случай из практики) // Вестн. Бурятского гос. университета. – 2009; 12: 99–101.
- Kashiwagi T., Hayama N., Fujita E. et al. A case of (double) ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) // CEN Case Reports – 2012; 1: 104–11.
- Savage J., Pollock W., Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2005; 19 (2): 263–76.
- Hagen E., Daha M., Hermans J. et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization // Kidney Int. – 1998; 53 (3): 743–53.
- Hoffman G., Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies // Arthritis Rheum. – 1998; 41 (9): 1521–37.
- Pagnoux C., Wolter N. Vasculitis of the upper airways // Swiss. Med. Wkly. – 2012; 142: 13541.

### A CASE OF FULMINANT ANCA-NEGATIVE WEGENER'S GRANULOMATOSIS WITH PRIMARY ENT INVOLVEMENT

**D. Fernando**<sup>1-3</sup>, Candidate of Medical Sciences; **V. Shpotin**<sup>1-3</sup>, MD; **A. Gostyunin**<sup>1</sup>; **S. Kudaev**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Aleksandro-Mariinsk Regional Clinical Hospital, Astrakhan

<sup>2</sup>Astrakhan State Medical University

<sup>3</sup>Astrakhan Branch, Otorhinolaryngology Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia

<sup>4</sup>Postmortem Examination Bureau, Astrakhan

The paper describes a rare case of ANCA-negative Wegener's granulomatosis with a severe, fulminant course, which is manifested by primary ENT involvement.

**Key words:** rheumatology, Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangiitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).

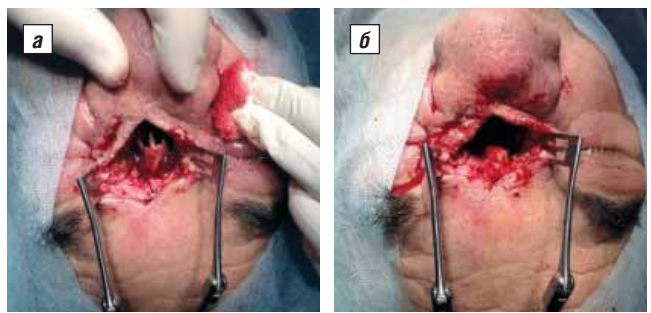


Рис. 3. Ревизия послеоперационных ран под наркозом с повторной биопсией

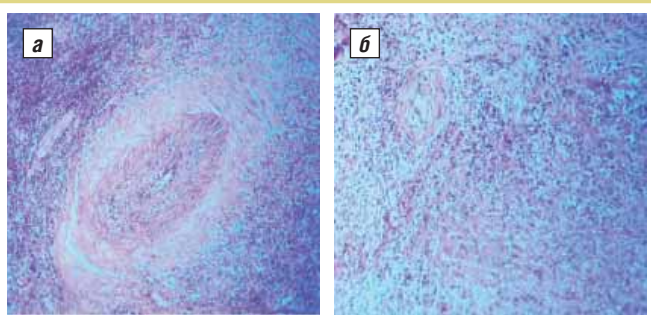


Рис. 4. Микрофотографии гистологических препаратов операционного материала