



ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. М. ГОРЬКОГО»



***Внутривузовская научно-практическая  
интернет-конференция  
«Сложные клинические случаи в педиатрии»***

**г. Донецк  
02 декабря 2020 г.**



## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ВЕГЕНЕРА У МАЛЬЧИКА-ПОДРОСТКА

доц. Челпан Л.Л., проф. Прохоров Е.В.,

\*Астафьева Е.В., \*Панова Н.В.

Кафедра педиатрии №1

\*Республиканская детская клиническая больница

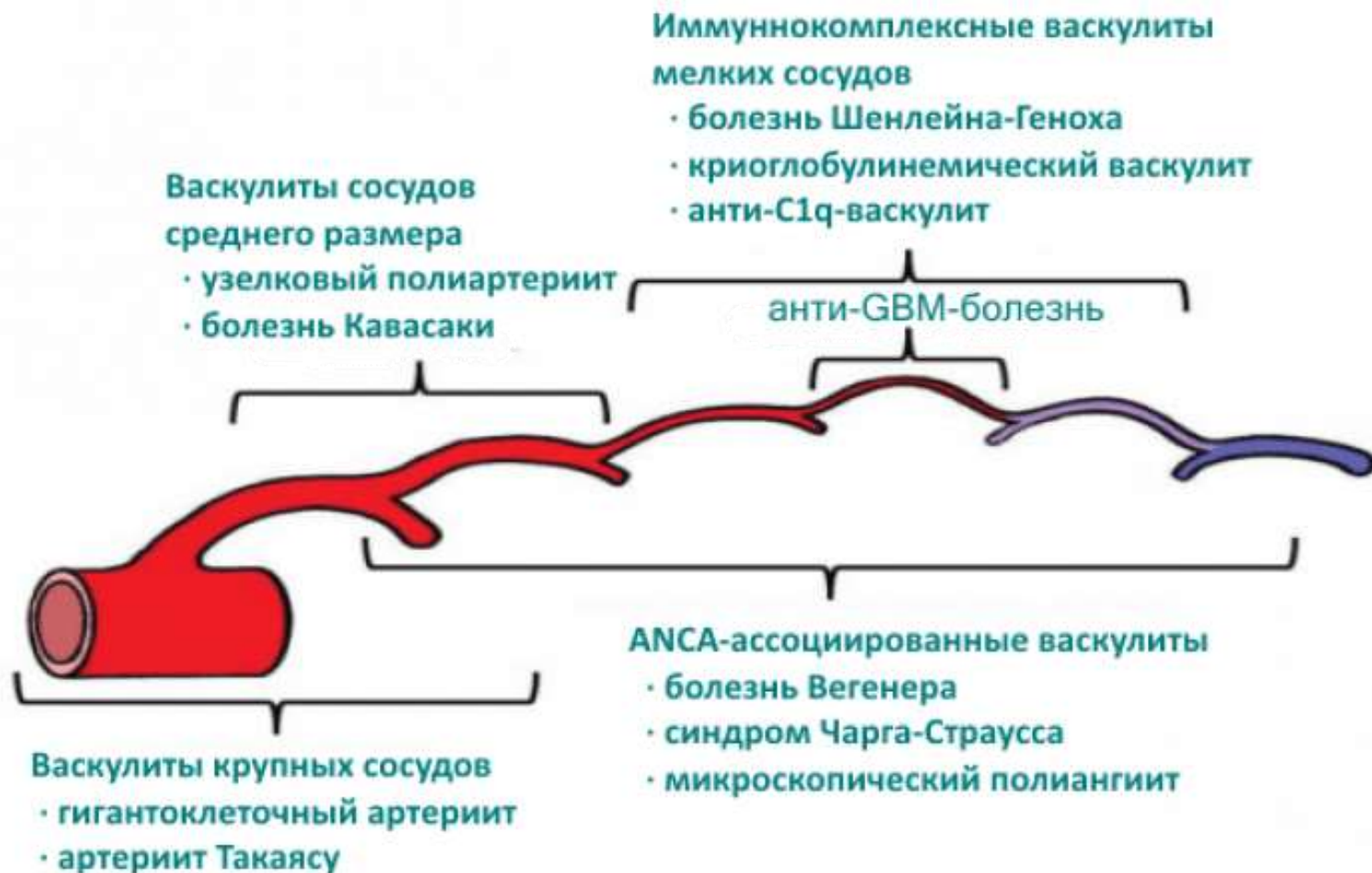
**Гранулематоз с полиангиитом или болезнь Вегенера** (БВ), наряду с микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черга – Страусс), относится к АНЦА-ассоциированным первичным системным васкулитам. БВ характеризуется хроническим маловыраженным иммунным воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением в процесс легких и почек, а также наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов

**АНЦА** – семейство антител, реагирующих с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов: антитела к протеиназе-3 и антитела к миелопероксидазе.



- **БВ** – васкулит преимущественно мелких артерий и вен некротизирующего, гранулематозного характера с поражением верхних или нижних отделов респираторной системы в сочетании с гломерулонефритом. Отличается прогрессирующим течением. Несмотря на то, что болезнь относят к системным васкулитам, чаще наблюдается экстраваскулярное воспаление с образованием гранулем.

## Классификация системных васкулитов (номенклатура Чеппел-Хилл, 2012)



# Этиология

Этиология неизвестна. Установлена определенная связь с носительством микроорганизмов, воздействием лекарств, влиянием генетических факторов, в частности наличием у пациента HLA-DPВI\*0401, с которым связывают увеличение риска гранулематозного заболевания в Европе, а также полиморфизма генов, кодирующих протеиназу-3 и ее основной ингибитор  $\alpha$ 1-антитрипсин (SERPIN A1), что предрасполагает к гиперпродукции антител к протеиназе-3 .

# Патогенез

- Воздействие ряда цитокинов (ФНО- $\alpha$  и др.), а также ускоренный апоптоз клеток крови приводят к распределению на их поверхности цитоплазматических антигенов – миелопероксидазы, протеиназы-3.
- Образующиеся аутоантитела к белкам цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов, возникающие с участием В-системы иммунитета, стимулируют клетки и приводят к высвобождению цитокинов, перекисей свободных радикалов, лизосомальных ферментов.
- В клетках происходит дегрануляция и «метаболический взрыв», следствием чего являются процессы повреждения эндотелия сосудов с их некрозом, дальнейшей ишемизацией и деструкцией тканей. Наряду с этим не исключается участие в генезе васкулита комплементных белков с измененной генной структурой в качестве аутоантигенов, что также может вести к синтезу АНЦА .



# Клиника гранулематоза Вегенера



Ввиду чрезвычайно редкой встречаемости **болезни Вегенера (БВ)** в детском и подростковом возрасте, недостаточными знаниями педиатров первичного звена о характерных симптомах заболевания и особенностями терапии, представляем материалы собственного клинического наблюдения.

- Мальчик Л., 16 лет (история болезни № 2562), поступил в РДКБ в апреле 2020 г. с жалобами на высокую температуру тела, боль и припухлость суставов, кровоизлияния на ногах и в области мошонки.

## Анамнез жизни

Ранний анамнез без особенностей. Привит, осложнений после проводимых вакцинаций не было. Развивался соответственно возрасту. Состоит на диспансерном учете у окулиста по поводу гиперметропии слабой степени обоих глаз, глубокой амблиопии левого глаза.

Два года назад перенес открытую черепно-мозговую травму, ушиб головного мозга легкой степени, субарахноидальное кровоизлияние в правую теменно-затылочную область. Семейный анамнез по заболеваниям с ведущим иммунопатологическим синдромом не отягощен.

## Анамнез заболевания

- В течение последних 6 месяцев беспокоили боль коленных, голеностопных, локтевых и плечевых суставах. В феврале 2020 года появились отечность и боль в области левого голеностопного и локтевого суставов. Назначенные хирургом и кардиоревматологом по месту жительства НПВП (диклофенак в/м в течение 7 дней, затем нимесулид внутрь) оказали кратковременный положительный эффект.

# Анамнез заболевания

- Через 2 недели на ногах появились геморрагические высыпания. В марте при сонографическом исследовании голеностопных суставов выявлены признаки двустороннего экссудативного синовита с умеренно выраженной инфильтрацией синовиальной оболочки, без признаков гиперваскуляризации.



## Анамнез заболевания

В дальнейшем у подростка отмечались слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита. В конце марта состояние ухудшилось, появились лихорадка до фебрильных цифр, заложенность носа, усилились проявления кожного геморрагического синдрома. Выполненная в тот период времени ФГДС, позволила обнаружить в антральном отделе большое количество подслизистых кровоизлияний до 0,2 см в диаметре. Через два дня у подростка наблюдалась примесь алой крови в кале, выросла слабость, отказывался от еды, появились отек мягких тканей большого пальца левой руки и измененного цвета моча (с коричневым оттенком).

При обследовании в стационаре по месту жительства документирована анемия (эритроциты 2,3 Т/л, гемоглобин 96 г/л), лейкоциты 10,5 Г/л, эоз. - 5%, пал. - 17%, сегм. - 59%, лимф. 15%, - мон. - 4%, тромб. - 186 Г/л, СОЭ - 25 мм/час, слабовыраженный анизоцитоз. СРБ: 36 мг/л, РФ – пол. Повышение уровня азотистых шлаков мочевины - 16,8 ммоль/л, креатинин - 258,8 мкмоль/л. Общ. анализ мочи: протеинурия белок (0,73 г/л), эритроциты - все поле зрения, лейкоциты 5 – 8 в п./ зр., гиалиновые цилиндры 2 – 3 в п./ зр. Ввиду нарастания тяжести состояния переведен в клинику.



При поступлении в клинику констатированы потеря массы тела до 5 кг, фебрильная лихорадка, полиартрит, геморрагическая сыпь на нижних конечностях, мошонке и на слизистой оболочке ротоглотки.



# Дополнительные методы обследования

ЭКГ полувертикальная электрическая позиция сердца, дыхательная аритмия.

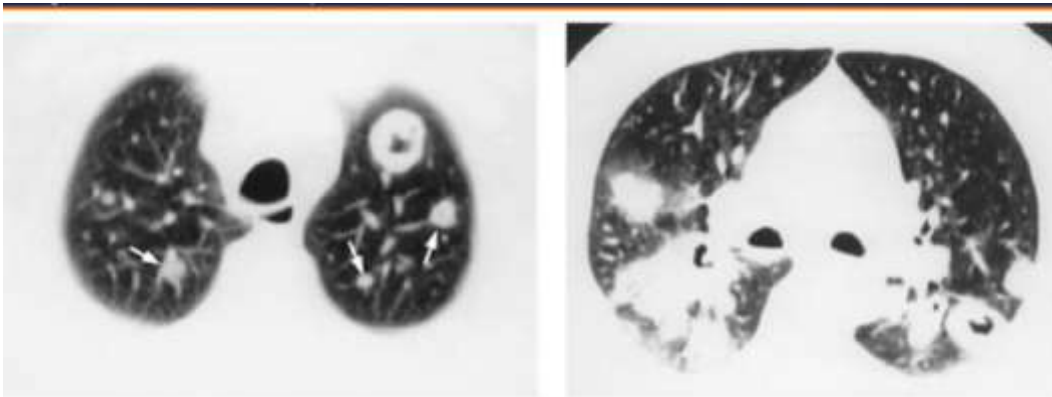
При УЗИ почек и мочевого пузыря: признаки двухсторонних умеренно выраженных диффузных изменений почек с кортикальными проявлениями, что можно было расценить как острые ренальные изменения с преимущественным поражением кортикального отдела паренхимы.

УЗИ желчного пузыря: эхопризнаки дисхолии, синдрома сгущения желчи.

На рентгенограмме органов грудной клетки легочные поля без очаговых теней. Прикорневой легочный рисунок петлистой структуры. Справа в верхнем отделе рисунок тяжистый. Корни малоструктурные. Сердце – границы не изменены. Средостение, синусы в норме.

## Дополнительные методы обследования

Мультиспиральная КТ органов грудной клетки: в легких на всем протяжении отмечаются участки уплотнения легочной ткани средней и слабой интенсивности, частично имеющие сливной характер. Дополнительных образований в легких не выявлено. Корни легких структурны, не расширены. Плевральные полости с обеих сторон свободные. В средостении дополнительные образования и увеличенные лимфатические узлы не определяются. Деструктивных изменений в костях не выявлено.



## Дополнительные методы обследования

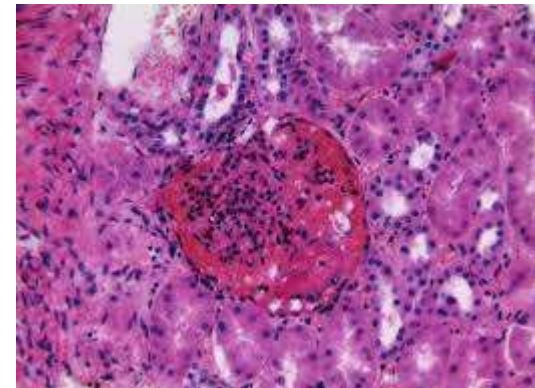
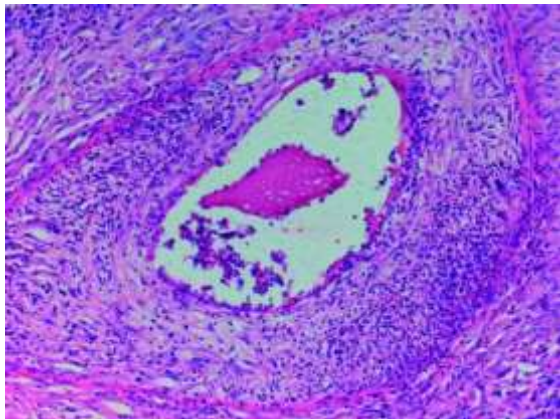
- Мультиспиральная КТ головного мозга: на серии компьютерных томограмм, выполненных в аксиальной проекции в правой теменной области, визуализируется постоперационный дефект черепа, под которым выявляется зона кортикальной атрофии овальной формы размерами до 0,9 см в диаметре; срединные структуры мозга не смещены, желудочки и подбололочные пространства не расширены. В правой гайморовой пазухе визуализируется киста до 1,3 см в диаметре.

# Иммунологическое обследование

Скрининг антинуклеарных антител: в реакции иммунофлюоресценции свечение не наблюдается. Скрининг – ANCA: в реакции иммунофлюоресценции наблюдается цитоплазматическое свечение (титр 1:1000).

Профиль ANCA: обнаружены аутоантитела класса IgG к протеиназе-3.

Учитывая сложившуюся на сегодня эпидемиологическую обстановку по коронавирусной инфекции, больному не выполнено гистоморфологическое исследование почечного биоптата.



# ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА

Учитывая острое начало заболевания, фебрильную лихорадку, исхудание, недомогание, слабость, полиорганный характер поражения с проявлениями геморрагического синдрома, повреждение ЛОР-органов в виде набухания слизистой носа и наличия язвы носовой перегородки, изменения в легких по данным КТ в виде диффузных очагово-инфильтративных изменений, в сочетании с гломерулонефритом, сопровождающимся нарушением функции органа, мышечно-скелетное поражение (артрит, артралгии), поражение желудочно-кишечного тракта (боли в животе, рвота, геморрагии в антральном отделе желудка), высокая лабораторная активность, наличие ANCA антител к протеиназе-3, положительный ревматоидный фактор, позволили диагностировать **ANCA – ассоциированный васкулит, а именно гранулематоз Вегенера, генерализованная форма с поражением верхних и нижних дыхательных путей, почек (гломерулонефрит с выраженным мочевым синдромом), кожи (геморрагическая пурпура), суставов (артрит) и желудочно-кишечного тракта, подострое течение, III степень активности.**

# ЛЕЧЕНИЕ

Ключевым моментом в лечении явились глюкокортикоиды, цитостатики (циклофосфан). Больному проведено 3 пульса солу-медрола по 1,0, с последующим пероральным приемом медрола из расчета 1 мг/кг (60 мг в сутки). Учитывая высокую токсичность циклофосфана и генерализованный вариант васкулита, в соответствии с Рекомендациями экспертов рабочей группы EULAR, пациент получал цитостатик в виде пульсов: первые три пульса каждые 2 недели. При этом дозировка циклофосфамида определялась с учетом уровня креатинина (12,5 мг/кг).



# ЛЕЧЕНИЕ

- Проведено 3 инфузии человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,4 мг/кг.
- 4 сеанса плазмафереза
- трансфузии эритроцитарной массы ввиду нарастания анемии
- Проводилась ренопротекция (лозап 150 мг/сут.),
- антикоагулянтная (фрагмин с последующим приемом варфарина), дезагрегантная терапия.

# Динамика состояния

- На фоне проводимого лечения нормализовалась температура тела, регрессировали суставной и абдоминальный синдромы. Вместе с тем сохранялась активность гломерулонефрита, о чем свидетельствовала суточная протеинурия до 6 - 7 г/сут., что позволило констатировать резистентность заболевания к проводимому лечению, рассмотреть вопрос о назначении ритуксимаба.

- Больному проведена телемедицинская консультация в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, диагноз и необходимость терапии ритуксимабом подтверждены, больной переведен в клинику г. Санкт-Петербург, где, несмотря на проводимое лечение, спустя 2 месяца наступил летальный исход вследствие прогрессирования почечной недостаточности.