

Успешный опыт лечения терминальной почечной недостаточности у больной гранулематозом Вегенера

Г.А.Постникова¹, О.В.Симонова¹,
О.В.Черемисинов²

¹Кировская государственная медицинская академия Минздрава России, Киров

²Кировская областная клиническая больница, Киров

В статье рассматривается успешный опыт лечения терминальной почечной недостаточности у больной гранулематозом Вегенера.

Ключевые слова: системные васкулиты, гранулематоз Вегенера, гломерулонефрит, антинейтрофильные антитела, терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

Successful Experience in the Treatment of End-Stage Renal Failure in the Patient with Wegener's Granulomatosis

G.A.Postnicova¹, O.V.Simonova¹,
O.V.Cheremisinov²

¹Kirov Medical Academy, Kirov

²Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov

The article discusses the successful experience in the treatment of end-stage renal failure in the patient with Wegener's granulomatosis.

Keywords: systemic vasculitis, Wegener's granulomatosis, glomerulonephritis, antineutrophil antibodies, end-stage chronic renal failure.

Введение

Гранулематоз Вегенера (ГВ) относится к группе системных васкулитов, ассоциированных с выработкой антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), и представляет собой гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды преимущественно легких и почек [1]. ГВ относится к редким заболеваниям, но в последние годы отмечается рост заболеваемости ГВ. ГВ может протекать под различными масками не только в дебюте, но и в период развернутой клинической картины, что затрудняет диагностику и влияет на прогноз жизни. Первые локальные проявления связаны обычно с поражением верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз в виде язвенно-некротического ринита, синусита, язвенно-некротических изменений слизистой глотки, гортани, трахеи, слизистой

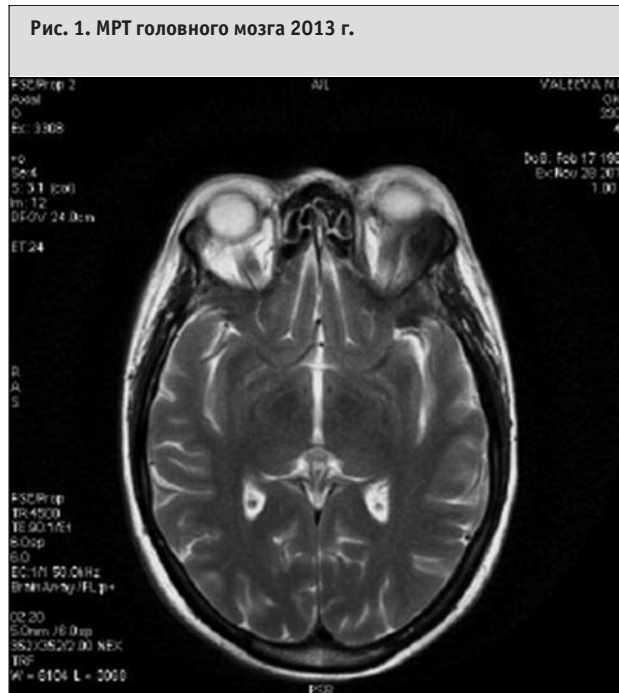
полости рта. Помимо поражения слизистых возможно разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки (перфорация носовой перегородки и седловидная деформация носа). Первым признаком болезни может быть отит, некротический эписклерит, конъюнктивит, экзофтальм как результат гранулематоза и орбиты, птоз века. У большинства больных локальным изменениям сопутствует синдром общих системных проявлений (лихорадка, похудание, артралгии или артриты крупных суставов, миалгии). При легочном дебюте подозрительны в отношении ГВ инфильтраты, склонные к распаду и не поддающиеся действию антибиотиков. Более 75% случаев ГВ сопровождается поражением почек [2], дебютирующих с протеинурии и гематурии, и при отсутствии лечения, приводящих в течение полугода к терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Артериальная гипертензия не типична, что объясняется развитием некротизирующего васкулита с редкой трансформацией в продуктивный процесс. Причем, даже на фоне своевременной и адекватной терапии, более чем у 40% больных с ГВ развивается ХПН, требующая гемодиализа или пересадки почки [1].

Приводим собственное наблюдение.

Больная В., 1966 г.р., в ноябре 2009 г. лечилась в центральной районной больнице (ЦРБ) с диагнозом острого гнойного отита слева, синусита. В январе 2010 г. – отит и мастоидит слева, проводилось оперативное лечение, получала антибиотики. В июне 2010 г. впервые появился суставной синдром по типу артритов мелких и средних суставов (кистей, стоп, голеностопных, лучезапястных), геморрагическая сыпь на коже нижних конечностей, повышение температуры тела до 38°C, боли в животе. При обследовании выявлена анемия с гемоглобином 102 г/л, повышение СОЭ до 58 мм/ч, повышение уровня креатинина сыворотки крови до 128 мкмоль/л; мочевого синдрома с протеинурией 0,314 г/сут, эритроцитурией до 85 в п/зр. Консультирована в ревматологическом центре г. Казани, диагностирован геморрагический васкулит с поражением почек, суставов, абдоминальным синдромом, рекомендована терапия преднизолоном 30 мг/сут. На фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС) сыпь и боли в суставах исчезли, в связи с чем в сентябре 2010 г. преднизолон был отменен. В октябре 2010 г. развился кератит правого глаза, плохо поддающийся лечению. В декабре 2010 г. госпитализирована в терапевтическое отделение центральной районной больницы (ЦРБ) в связи с ухудшением состояния: выявлена олигурия, артериальная гипертензия до 170/100 мм рт ст, креатинин сыворотки крови – 1120 мкмоль/л, мочевины – 60 ммоль/л, анемия с гемоглобином – 72 г/л. По экстренным показаниям доставлена в отделение гемодиализа г. Казани, где начал гемодиализ через временный сосудистый доступ. В январе 2011 г. переведена в нефрологическое отделение Кировской областной клинической больницы (КОКБ) для формирования постоянного сосудистого доступа. При поступлении состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы чистые, бледные. Справа в подключичной вене двухпросветный диализный катетер. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Суставы не изменены. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких жесткое дыхание, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Частота дыхания – 17 в минуту. Границы сердца не

смещены, не расширены. Тоны сердца – ясные, ритм правильный. Шумы отсутствуют. ЧСС – 80 в минуту. АД – 125/75 мм рт. ст. Печень не увеличена. Почка не пальпируются, область их безболезненна. Олигурия, диурез – около 500 мл/сут. Стул в норме. В общем анализе крови: лейкоциты – $9,4 \times 10^9$ /мл, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /мл, тромбоциты – 290×10^9 /мл, СОЭ – 66 мм/ч. Креатинин – 760 мкмоль/л, мочевины – 25 ммоль/л, общий белок – 67 г/л, альбумин – 32 г/л, глюкоза – 4,2 ммоль/л, общий холестерин – 3,8 ммоль/л, сывороточное железо – 2,2 мкмоль/л, ферритин – 420 нг/мл, СРБ – 54 г/дл, фибриноген – 124 г/л, АЧТВ – 28 сек. В общем анализе мочи: уд. вес – 1010, белок – 0,95 г/л, эритроциты – 60 в п/зр, лейкоциты – 3–4 в п/зр. При УЗИ обнаружены нормальные размеры почек: правая 101×46×43 мм, левая 102×48×47 мм с толщиной паренхимы 16–18 мм; однако сохранялась анурия. Биопсия почки не выполнена в связи с отсутствием технической возможности. Консультирована офтальмологом: кератит правого глаза, рекомендована компьютерная томография (КТ) орбит, проведена 31.03.11: На серии аксиальных и фронтальных КТ: глазные яблоки правильной формы, не выступают. Прямые мышцы обоих глаз симметричной толщины, с четкими контурами, однородной структуры. В ретробульбарных отделах орбит дополнительных образований не выявляется. Слева отмечается увеличение размеров слезной железы до 25×10×24 мм; структура железы однородная. В обеих гайморовых пазухах отмечается утолщенная до 12 мм слизистая. Снижена пневматизация ячеек решетчатой кости с обеих сторон. Заключение: дакриoadенит слева. Двухсторонний гайморозтмоидит. В крови обнаружены АНЦА к протеиназе-3 +++; антител к ДНК и базальной мембране клубочков не выявлено. Диагностирован ГВ с поражением почек по типу быстро прогрессирующего нефрита, ЛОР-органов, глаз, суставов, кожи. На фоне продолжающейся заместительной почечной терапии (ЗПТ) программным гемодиализом начата патогенетическая иммуносупрессивная терапия ГКС и цитостатиками: проведены 3 «пульса» метипреда по 500 мг, затем получала преднизолон 30 мг/сут перорально; проводились «пульсы» циклофосфана по 600–800 мг один раз в 3 нед. Получала также метопролол, фамотидин, кальцеин-адванс, фраксипарин, препараты железа и эпоэтина-альфа, капли в глаза с дексаметазоном. На фоне проводимой терапии отмечено улучшение самочувствия, исчезли артралгии, стихли воспалительные изменения глаз; снизилось СОЭ, увеличился диурез до 500 мл. Сформирована артерио-венозная фистула на левом предплечье, больная выписана. Программный гемодиализ, патогенетическая терапия ГКС и пульсами циклофосфана продолжалась амбулаторно под наблюдением нефрологов. Через 6 мес в крови больной перестали определяться АНЦА, восстановился диурез до 1,5 л, снизился преддиализный уровень креатинина – до 300 мкмоль/л. В ноябре 2011 г. ЗПТ программным гемодиализом прекращена. Суммарная доза циклофосфана в то время достигла 7,2 г. Доза преднизолона постепенно снижена до 15 мг/сут, пульсы циклофосфана получала ежеквартально до ноября 2012 г., до суммарной дозы 9,8 г.

В декабре 2012 г. находилась на обследовании и лечении в нефрологическом отделении КОКБ: суточная потеря белка составляла 0,36 г, эритроцитурия – до 10 в п/зр. Общий белок – в норме, гемоглобин – 117 г/л, СОЭ – 16 мм/ч. Креатинин крови – 243 мкмоль/л, электролиты – в норме. При выписке рекомендовано продолжать иммуносупрессивную



терапию преднизолоном 15 мг/сут и азатиоприном 50 мг/сут с ежемесячным наблюдением нефролога. После выписки азатиоприн не принимала, преднизолон самостоятельно отменила, чувствовала себя хорошо. В марте 2013 г. появились жжение в левом глазу, слезотечение, головные боли, повышение АД до 150/100 мм рт. ст.; креатинин сыворотки крови – 186 мкмоль/л, АНЦА в крови не определялись. Обратилась к офтальмологу по месту жительства: иридоциклит слева, проведен курс лечения каплями с дексаметазоном, возобновила прием преднизолона в дозе 15 мг/сут, отмечала улучшение. Через 3 мес вновь самостоятельно снизила дозу преднизолона до 5 мг/сут, азатиоприн принимала нерегулярно из-за тошноты. Ухудшение самочувствия в октябре 2013 г.: появились интенсивные постоянные распирающие боли и жжение в левом глазу, слезотечение, головные боли, резкое снижение зрения (левым глазом видела свет и контуры предметов). В ноябре 2013 г. госпитализирована в нефрологическое отделение КОКБ. У больной был резко выражен экзофтальм, в большей степени слева, глазная щель резко сужена, слезотечение, светобоязнь, субфебрилитет. Диурез не снижался; мочевои синдром – без нарастания (протеинурия – 0,5 г/сут, эритроцитурия – 40 в п/зр). АНЦА в крови не обнаружены; креатинин сыворотки крови – 203 мкмоль/л, мочевины – 13 ммоль/л, гемоглобин – 102 г/л, СОЭ – 51 мм/ч. 28.11.13 года проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: левосторонний экзофтальм, в верхне-наружных отделах левой орбиты визуализируется образование размерами: сагиттальный 23 мм, фронтальный 24 мм, вертикальный 31 мм. В верхне-наружных отделах правой орбиты визуализируется подобное образование размерами: 8/6/13 мм. (рис. 1). Заключение: гранулематозное поражение орбит. Усилена патогенетическая терапия ГКС и цитостатиками: проведены 3 пульса метипреда по 1000 мг внутривенно, затем метипред назначен перорально 24 мг/сут. Введено 800 мг циклофосфана. Дважды введен каналог парабулбарно. На фоне лечения наблюдалось значительное улучшение: исчезновение головной боли и болей в левом глазу, уменьшение экзофтальма, улучшение зрения (OS до 0,7), снижение СОЭ – до 9 мм/ч, креатинина – до 190 мкмоль/л. Отмечена положительная

Рис.2. МРТ головного мозга 2015 г.



МРТ-динамика. После выписки принимала метипред 20 мг/сут, азатиоприн 25 мг/сут, вобэнзим по 9 таблеток в сутки, метопролол, фамотидин, кетостерил. В феврале 2014 г. самостоятельно снизила дозу метипреда до 8 мг/сут, прекратила прием азатиоприна. Ухудшение – в апреле 2014 г.: усиление болей в левом глазу, снижение зрения OS до 0,4. СОЭ повысилось до 91 мм/ч, лейкоцитоз – 15 тыс/мл, креатинин – до 207 мкмоль/л, частые повышения АД до 170/100 мм рт.ст. В мае 2014 г. лечилась в нефрологическом отделении КОКБ: вновь проведены пульсы метипреда по 1000 мг №3 и 2 пульса циклофосфана по 400 мг через 2 нед: боли в области орбит уменьшились, СОЭ снизилось до 40 мм/ч, креатинин снизился до 185 мкмоль/л. При МРТ-контроле: гранулематозное поражение орбит с положительной динамикой по сравнению с ноябрем 2013 г., впервые обнаружена микроаденома гипофиза. В июне 2014 г. обследована в эндокринологическом отделении КОКБ: микроаденома гипофиза, гормонально неактивная; аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. Рекомендован прием L-тироксина 50 мкг натощак. В дальнейшем продолжалась иммуносупрессивная терапия метипредом 8 мг/сут, «пульсами» циклофосфана по 400 мг ежеквартально до суммарной дозы 11,8 г. Принимала также фамотидин, бисопролол, ивабрадин, кальцеин, кардиомагнил, вобэнзим (6 таблеток в сутки). Сохранялась общая слабость, небольшой дискомфорт в области левого глаза. В марте 2015 г. обследована в нефрологическом отделении КОКБ: креатинин – 203 мкмоль/л (СКФ 26 мл/мин); мочевины – 14 ммоль/л, общий белок – 69 г/л, мочевая кислота – 412 мкмоль/л, гемоглобин – 104 г/л, лейкоциты – 6,8 тыс/мкл, СОЭ – 44 мм/ч. Тиреотропный и соматотропный гормоны – в норме, пролактин – в норме, интактный паратиреоидный гормон – 60,8 пг/мл. Обнаружены АНЦА класса IgG к протеиназе-3+. Осмотрена офтальмологом: VOD=0,7; VOS=0,3 с +1,5=0,7, ангиопатия сетчатки обоих глаз, макулодистрофия справа. В стационаре проведен пульс метипреда 500 мг, перорально получала метипред 12 мг/сут; введено 400 мг циклофосфана. При МРТ-контроле 06.03.15 отмечена значительная положительная динамика по сравнению с 2013 г.: уменьшение размеров гранулематозного образования в ле-

вой орбите до 26/15/16 мм; справа признаков гранулематоза не выявлено (рис. 2). Микроаденома гипофиза – без отрицательной МРТ-динамики, без гормональной активности. При УЗИ обнаружено, что размеры почек уменьшились: правая 84/40 мм, левая – 81/38 мм; паренхима толщиной – 11–12 мм, повышенной эхогенности. Выписана в удовлетворительном состоянии. В настоящее время продолжается наблюдение нефролога, принимает метипред 4 мг/сут, вобэнзим 3–6 таблеток в сутки, кетостерил, препараты железа и эпоэтина-альфа, бисопролол, предуктал, альфакальцидол. Азотемия сохраняется на уровне хронической болезни почек (ХБП) 4-й стадии.

Обсуждение

Первые клинические проявления васкулита у больной были классическими: поражение ЛОР-органов – синусит, отит, мастоидит. Через полгода заболевание манифестировало развернутой клиникой системного заболевания с лихорадкой, поражением кожи, суставов, почек и абдоминальным синдромом и продемонстрировало быстрый положительный эффект от применения ГКСв средних дозах. К сожалению, в данном случае врачом не было принято во внимание наличие в анамнезе поражения верхних дыхательных путей, а также умеренное снижение азотовыделительной функции почек, и не назначено исследование в крови АНЦА. Не был назначен и контроль уровня азотемии в динамике. Отмена ГКС привела к катастрофическому нарастанию активности васкулита, проявившегося поражением глаз и развитием терминальной почечной недостаточности, потребовавшей проведения программного гемодиализа. Нормальные размеры почек свидетельствовали в пользу быстро прогрессирующего гломерулонефрита, к сожалению, не подтвержденного морфологически. По данным литературы, наиболее частым морфологическим вариантом поражения почек в рамках ГВ при быстром нарастании азотемии до терминального уровня является экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями более чем в половине клубочков [3, 4]. Основанием для агрессивной иммуносупрессивной терапии в представленном нами случае явилась клиника быстро прогрессирующего гломерулонефрита и высокие титры АНЦА, а также наличие внепочечных проявлений васкулита. Длительная терапия ГКС, циклофосфаном и антиагрегантами позволила эффективно подавить активность васкулита и добиться улучшения функции почек настолько, что через 9 мес у больной исчезла потребность в диализе. В настоящее время такого эффекта удастся добиться у 20% больных с быстро прогрессирующим гломерулонефритом в рамках ГВ, нуждающихся в проведении гемодиализа во время диагностики заболевания [5]. Особенностью представленного клинического случая является достаточно длительная стабилизация функции почек на уровне 4-й стадии ХБП, несмотря на несколько эпизодов нарастающей активности васкулита, совпадающих с самостоятельной отменой пациенткой приема ГКС и цитостатиков. Нарастание активности васкулита в представленном клиническом случае проявлялось в первую очередь гранулематозным поражением орбит с разрастанием соединительной ткани, экзофтальмом, выраженным болевым синдромом и значительным снижением зрения. Возобновление агрессивной патогенетической терапии ГКС и циклофосфаном имело отчетливый положительный эффект: купирова-

ние болевого синдрома, значительное улучшение зрения. Представленные нами данные МРТ-контроля в динамике наглядно демонстрируют регрессию гранулематозной ткани на фоне проводимой терапии (рис. 1, 2).

Выводы

Современная иммуносупрессивная терапия, используемая при ГВ, способна контролировать активность васкулита и приводить к улучшению функции почек у больных с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и терминальной почечной недостаточностью.

Литература

1. Ревматология: национальное руководство/ под редакцией Е.Л. Насонова, В.А Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 720. / *Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo/ pod redakciej E.L. Nasonova, V.A Nasonovoj.* М.: GJeOTAR-Media, 2008; 720. [in Russian]
2. Ревматические заболевания. В 3 т.Т.III. Заболевания мягких тканей: [руководство] / Под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А Насоновой, Ю.А. Олюнина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 336. / *Revmaticheskie zabolevanija. V 3 t.T.III. Zabolevanija mjadgkih tkanej: [rukovodstvo] / Pod red. Dzhona H. Klippela, Dzhona H. Stouna, Lesli Dzh. Krofford, Pejshens H. Uajt; per. s angl. Pod red. E.L. Nasonova, V.A Nasonovoj, Ju.A. Olyunina.* М.: GJeOTAR-Media, 2011; 336.
3. Козловская Л.В., Рамеев В.В. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Нефрология. Национальное руководство. / гл.ред. Н.А.Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / *Kozlovskaja L.V., Rameev V.V. Porazhenie pochek pri ANCA-associirovannyh vaskulitah. Nefrologija. Nacional'noe rukovodstvo. / gl.red. N.A.Muhin.* М.: GJeOTAR-Media, 2009. [in Russian]
4. Бекетова Т.В. АНЦА-ассоциированный системный васкулит. Нефрология. Национальное руководство/гл.ред.Н.А.Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. *Beketova T.V. ANCA-associirovannyj sistemnyj vaskulit. Nefrologija. Nacional'noe rukovodstvo/gl.red.N.A.Muhin.* М.: GJeOTAR-Media, 2014. [in Russian]
5. Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Егорова Е.Т., Столяревич Е.С. и др. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит при АНЦА-ассоциированных васкулитах: течение, эффективность лечения, прогноз. *Терапевтический архив.* 2008; 6: 15–24. / *Tomilina N.A., Birjukova L.S., Egorova E.T., Stoljarevich E.S. i dr. Bystroprogressirujushhij glomerulonefrit pri ANCA-associirovannyh vaskulitah: techenie, jeffektivnost' lechenija, prognoz. Terapevticheskij arhiv.* 2008; 6: 15–24. [in Russian]

Сведения об авторах:

Постникова Галина Алексеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, Киров

Симонова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, Киров

Черемисинов Олег Витальевич – д.м.н., врач Кировской областной клинической больницы, Киров