

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Дифференциальная диагностика гранулематоза Вегенера и болезни Бехчета

Р. Г. Голоева, А. В. Антипова¹, Р. Б. Амансахетов¹

ГУ Институт ревматологии РАМН

¹ ГУ Институт туберкулеза РАМН, Москва

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных нарушений [2].

В зависимости от калибра пораженного сосуда выделяют следующие группы системных васкулитов [3]:

с преимущественным поражением сосудов:

мелкого калибра (пурпура Шенлейна—Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит, микроскопический полиангиит);

мелкого и среднего калибра (гранулематоз Вегенера, синдром Чарга—Стросса);

среднего калибра (узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки);

крупного калибра (гигантоклеточный (височный) артериит, артериит Такаюсу);

кроме того, выделяют смешанные состояния, когда сочетается поражение сосудов разного калибра (болезнь Бехчета, облитерирующий тромбангиит).

Клиническая симптоматика нередко бывает сходной при разных васкулитах, в то время как прогноз и тактика лечения напрямую зависят от диагноза. В первую очередь, это касается таких васкулитов, как гранулематоз Вегенера (ГВ), микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит, а также болезнь Бехчета (ББ).

Ниже приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее сложности дифференциальной диагностики между ГВ и ББ.

Пациентка К., 51 года, азербайджанка, была госпитализирована в ГУ Институт ревматологии РАМН с жалобами на рецидивирующие язвы на слизистой рта и носа, боль и ограничение движений в крупных и мелких суставах, сыпь на ягодицах и бедрах, повышение температуры тела до 38,8°C,

выраженную общую слабость и утомляемость, дискомфорт в области живота.

Из анамнеза: В течение всего 1997 г. (в возрасте 41 года) у больной персистировали язвы в ротовой полости (на языке, деснах). Спустя 10 лет (в 2007 г.) появились боль в ушах с отделяемым из наружного слухового прохода и снижение слуха, вплоть до его потери. Диагноз — двусторонний отит, проведена антибактериальная терапия с некоторым эффектом. Через месяц присоединились симптомы поражения глаз: боль, слезотечение и снижение остроты зрения. Диагноз — двусторонний увеит неясного генеза. В это же время развились артриты крупных и мелких суставов. В ревматологическом отделении по месту жительства на основании рецидивирующего афтозного стоматита, увеита и суставного синдрома диагностирована болезнь Бехчета. Проведена пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) (солумедрол суммарно 3 г) с 800 мг циклофосфана (ЦФ), приведшая к полному восстановлению слуха и зрения, купированию суставного синдрома. В качестве базисной терапии оставлен ЦФ (200 мг в/м каждые 10 дней) в сочетании с ГК (метипред 12 мг/сут). Через три месяца пациентка самостоятельно отменила терапию, после чего наступило обострение: лихорадка, язвенное поражение слизистой ротовой полости и носа, суставной синдром, геморрагическая сыпь в области бедер и ягодиц. Направлена на госпитализацию в ГУ ИР РАМН с диагнозом болезнь Бехчета.

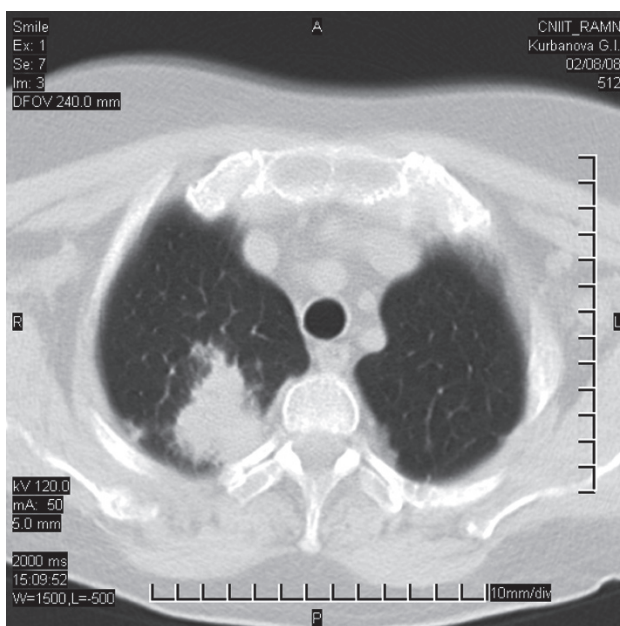
При осмотре: кожные покровы бледные, симметричная геморрагическая сыпь в области бедер, язвенно-некротические элементы на тыльной поверхности кистей и разгибательной поверхности локтевых суставов. Язвы на слизистой носа. Артрит голеностопных, лучезапястных суставов, положительный симптом поперечного сдавливания кистей и стоп. В стационаре у больной впервые возникли кровохарканье и рецидивирующие носовые кровотечения. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлен инфильтрат в верхней доле правого легкого, на Эхо-КГ — осумкованный перикардит, СОЭ 70 мм/час, гемоглобин 81 г/л, эритроциты 3,29 на 10¹²/л, Лейкоциты 11,7×10⁹/л, тромбоциты

240×10⁹/л, гематурия до 100 эритроцитов в поле зрения, креатинин крови 129мкмоль/л (норма 40-82 мкмоль/л).

По поводу инфильтративного поражение легких пациентка обследована в ГУ Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН для исключения специфического процесса. Проведена компьютерная томография органов грудной клетки. На серии аксиальных томограмм органов грудной клетки (см. фото 1) в S1, S2 справа определяется неправильной округлой формы фокус, прилегающий к задним отделам костальной плевры, с относительно четкими, неровными, местами тяжистыми контурами, размерами 4, 1х3, 5см. На остальном протяжении легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Заключение: КТ данные следует дифференцировать с инфильтративным туберкулезом и легочными проявлениями гранулематоза Вегенера верхней доли правого легкого. Данные обследования: проба Манту отрицательная, анализы крови и мокроты на микобактерии туберкулеза методом ИФА, ПЦР, ДНК отрицательные. Анализ мокроты и мочи на БК также отрицательный.

Фото 1

КТ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ БОЛЬНОЙ К.



Инфильтрат в верхней доле правого легкого.

У больной нарастали явления почечной недостаточности (за неделю креатинин крови с 129 повысился до 550мкмоль/л, клубочковая фильтрация снизилась до 8мл/мин). Обнаружены антитела к протеиназе-3 — 37, 5 Ед/мл (норма до 5 Ед/мл). Стала отмечать заложенность носа и изменение (осиплость) голоса, боли в животе, жидкий стул 2 раза в сутки, без примесей. При рентгенографии черепа в косо-подбородочной проекции выявлены утолщение слизистой носа, затемнение клеток

Фото 2

ЯЗВЫ ТВЕРДОГО НЕБА У БОЛЬНОГО С ГВ



решетчатого лабиринта и неомогенное затемнение левой гайморовой пазухи.

При ФГДС — картина эрозивного гастрита, бульбита. Больная осмотрена ЛОР-врачом, диагноз: хронический субатрофический ринит, двусторонний евстахиит. Окулист диагностировал увеит вне обострения.

Учитывая анамнез и диагноз больной при поступлении, проводилась дифференциальная диагностика между ББ и ГВ, представленная в таблице.

Из таблицы видно, что часть признаков обоих васкулитов (ГВ и ББ) имеют общие черты (язвенное поражение ротовой полости, патология глаз, суставов и ЖКТ). Однако для каждого из васкулитов можно выделить специфические проявления. Так, при ББ практически не встречается поражение почек; легочная симптоматика тоже имеет свои особенности: при ББ развиваются аневризмы легочных сосудов (фото 4), тогда как для ГВ характерен инфильтративный процесс в легких (фото 1).

При проведении дифференциального диагноза между двумя заболеваниями важным моментом стало обнаружение антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA). Последние могут быть двух классов: перинуклеарные (P-) ANCA, реагирующие с миелопероксидазой, и цитоплазматические (C-) ANCA, реагирующие с протеиназой-3; последние рассматриваются как высокоспецифичный тест (98%) для ГВ.

В результате анализа вышеприведенных данных, диагноз больной был пересмотрен и сформулирован как гранулематоз Вегенера (генерализованная форма) с поражением почек (быстро прогрессирующая почечная недостаточность), легких и ЛОР-

Таблица

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ББ И ГВ [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

Признак	Болезнь К.	ГВ	ББ
Отношение М:Ж	Ж	1:1	2-10:1
Возраст, годы	51г.	Чаще после 40 лет	Чаще 25-31 лет
Язвенное поражение ротовой полости	Язвы на деснах, языке, персистировали на протяжении года	5-6% Чаще всего наблюдается гиперпластический гингивит, реже язвенно-некротическое поражение ротовой полости на деснах, языке, твердом небе, длительно персистируют (фото 2)	92-100% Язвы глубокие, в центре с некротическим налетом, а вид как при использовании дырокола с четкими границами. Могут локализоваться в любом месте ротовой полости, персистировать 1-2 недели и исчезать не оставляя рубцов. Наиболее частая локализация — язык, губы, слизистая щек (фото 3)
ЛОР органы	Язвенно-некротический ринит, синусит, ларингит, двусторонний евстахиит	90% Отит, эрозивный и язвенно-некротический ринит, гайморит (реже — фронтит, этмоидит, сфеноидит); реже -подскладочный ларингит	Редко язвы на слизистой носа, еще реже отит и синуситы
Гениталий	Нет	Нет	65-80% Язвы, сходные с язвами ротовой полости
Кожа	Геморрагическая сыпь, язвенно-некротическая пиодермия	45% Пурпура, папулезно-некротические элементы над крупными суставами, возможно развитие гангренозной пиодермии с множественными обширными и глубокими участками некроза мягких тканей	85% Диссеминирующий и рецидивирующий псевдофолликулит, папуло-пустулезные высыпания и акнеподобная сыпь, буллезный некротизирующий васкулит, пальпируемая пурпура, гангренозоподобная пиодермия, узловая эритема.
Глаза	В анамнезе 1 эпизод двустороннего генерализованного увеита	До 50% Конъюнктивит, склерит, увеит, гранулёма мягких тканей орбиты с формированием экзофтальма и возможной слепотой.	50-70% Рецидивирующий иридоциклит, склерит, кератит, конъюнктивит, передний и задний увеит, ангиит сетчатки, неврит зрительного нерва
Суставы	Артралгии крупных суставов, неэрозивный артрит суставов кистей	60% Артралгии крупных суставов, неэрозивный артрит, в том числе с симметричным поражением мелких суставов кистей и стоп; без формирования стойких деформаций суставов	60-70% Артралгии крупных суставов, неэрозивный артрит, в том числе с симметричным поражением мелких суставов кистей и стоп; без стойких деформаций суставов
Сердце	Осумкованный перикардит	5% Миокардит, перикардит	Менее 10% Чаще поражение сосудов сердца, миокардит
Легкие	Кровохарканье, инфильтративное поражение в верхней доле правого легкого	60-80% Кашель, одышка, кровохарканье и боль в грудной клетке; инфильтраты в лёгких, внутри которых в трети случаев образуются полости распада, реже возникает воспалительное поражение плевры	1, 2 -18% Кашель, одышка, кровохарканье и боль в грудной клетке; аневризмы легочных артерий, артериальные и венозные тромбозы, инфаркт легкого, рецидивирующая пневмония, бронхолит, плеврит
Почки	Макрогематурия, быстро прогрессирующий гломерулонефрит	80% Чаще латентный гломерулонефрит или быстро прогрессирующий гломерулонефрит с острой почечной недостаточностью и нефротическим синдромом. Макрогематурия возникает редко.	Крайне редко Сосудистые нарушения — инфаркт почек, аневризмы сосудов, IgA- нефропатия, амилоидоз
Кишечник	Эрозивный гастрит, колит	20-25% Ишемический энтерит и колит возможно желудочно-кишечное кровотечение, перфорация стенки кишки	10-60% Язвенное поражения ЖКТ от ротовой полости до ануса чаще терминальный отдел тонкого кишечника, возможна перфорация стенки кишки
Иммунологические маркеры	Антитела к протеиназе-3	90% Антитела к цитоплазме нейтрофилов (антитела к протеиназе-3 и к миелопероксидазе)	Специфических иммунологических маркеров нет
Генетические маркеры, HLA	B5, 27	B7, B8, DR2, DQw7	B5
Патогистология	Не проводилась	Морфологически — экстра-васкулярное гранулематозное воспаления, некрозы, а также некротический васкулит с образованием гранулематозной инфильтрации в стенке сосуда	Неспецифическое воспаление с преимущественно нейтрофильной инфильтрацией

Фото 3

ЯЗВА СЛИЗИСТОЙ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ БОЛЬНОЙ С ББ



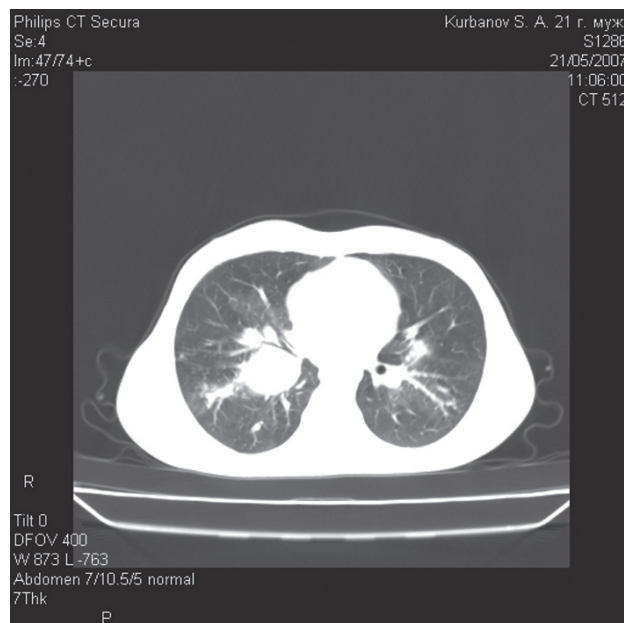
органов (язвенно-некротический ринит, ларингит, синусит, двусторонний евстахиит); кожи (геморрагический и язвенно-некротический васкулит); желудочно-кишечного тракта (энтероколит), суставов (артриты, артралгии), органов зрения (увеит), ассоциированный с антителами к протеиназе-3.

Лечение: 5 сеансов плазмафереза, пульс-терапия высокими дозами ГК (суммарно получила 8750мг) и циклофосфаном 400мг/нед (относительно невысокая доза последнего обусловлена снижением клубочковой фильтрации (до 8мл/мин), (суммарно 1,8г); метипред внутрь по 48мг сут, симптоматическая терапия – цефтриабол, омез, но-шпа, кеторол.

В результате у пациентки стабилизировались все клинические проявления заболевания: не повторялись эпизоды кровохарканья, носовые кровотечения и явления кожного васкулита практически исчезли, купирован суставной синдром, увеличился диурез. Улучшились лабораторные показатели: СОЭ с 70мм/ч снизилась до 40мм/час, гемоглобин

Фото 4

**КТ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ С
КОНТРАСТИРОВАНИЕМ – АНЕВРИЗМЫ
СЕГМЕНТАРНЫХ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**



с 76 вырос до 97г/л, креатинин крови с 550мкмоль/л снизился до 166мкмоль/л, эритроцитрурия со 100 снизилась до 10-15 в п/зрения. Выписана на дальнейшее долечивание по месту жительства с рекомендациями продолжить сеансы плазмафереза, глюкокортикоидную и цитостатическую терапию.

Таким образом, данный случай демонстрирует определенные диагностические сложности у больных с васкулитами, требующие участие специалистов разного профиля. Адекватная терапия у вышеописанной больной способствовала стабилизации процесса и улучшению прогноза этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З. С. Болезнь Бехчета, М., 2007, 90с.
2. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999, 321с.
3. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Ревматология. М., ГЭОТАР-Медиа, 2008, 528 с.
4. Семенова Е. Н. Системные некротизирующие васкулиты. М., Русский врач, 2001, 96 с.
5. Bacon P. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. N. Engl. J. Med., 2005, 352 (4), 330–332
6. Chen N., François A., Moguelet P. et al. Difficult diagnosis for a lingual ulceration. Wegener granulomatosis. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 2002, 103 (5), 304–306.
7. Glass E., Lawton L., Truelove E. Oral presentation of Wegener granulomatosis. J. Am. Dent. Assoc., 1990, 120 (5), 523–525.
8. Lamprecht P., Lerin-Lozano C., Reinhold-Keller E. et al. Retinal artery occlusion in Wegener's granulomatosis. Rheumatology, 2000, 39, 928–929.
9. Langford C., Hoffman G. Rare diseases. 3: Wegener's granulomatosis. Thorax, 1999, 54 (7), 629–637.
10. Lee S., Bang D., Lee E. et al. Behcet's disease. Textbook and Atlas. Springer, 2001, 210 p.
11. Sakemi T., Yoshiyuki T., Ikeda I. et al. End-stage renal failure due to crescentic glomerulonephritis in patients with Behcet's syndrome. Am. J. Nephrol., 1998, 18, 321–324
12. Seyahi E., Melikoglu M., Akman C. et al. Pulmonary vascular involvement in Behcet's syndrome. Clin. Exp. Rheumat., 2006, 24, suppl. 42, 22.
13. Stewart C., Cohen D., Bhattacharyya I. et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: A report of three cases and a literature review. Am. Dent. Assoc., 2007, 138, 338–348.
14. Yazici H., Yardakul S., Hamuryudan V. et al. Behcet's syndrome. Int. Rheumatology Third edition, 2003, 1665–1669.

Поступила 16.06.08