

УДК 616.611-002

*И.С. Лазарева, Р.В. Фомина, А.А. Сапожникова*

*e-mail: inessa.lazareva.17@gmail.com*

*roza.fomina2012@yandex.ru*

*mail4doktor@gmail.com*

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ПОЛИАНГИИТА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

*Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова*

В последние годы отмечена тенденция к росту распространённости системных васкулитов (СВ) – заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией поражённых сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений. Диагностика и дифференциальная диагностика АНЦА-ассоциированных СВ в практическом здравоохранении представляет определённые трудности. Целью нашего исследования было изучение клинических проявлений и особенностей ранней и развернутой стадии микроскопического полиангиита (МПА) на примере клинического случая.

*Ключевые слова: системный васкулит, микроскопический полиангиит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, иммунологические методы исследования, иммуносупрессивная терапия.*

## **FEATURES OF THE CLINICAL PROGRESSION AND DIFFICULTIES IN DIAGNOSING MICROSCOPIC POLYANGIITIS. DESCRIPTION OF THE CASE HISTORY**

**I.S. Lazareva, R.V. Fomina, A.A. Sapozhnikova**

**I.N. Ulyanov Chuvash State University**

**e-mail: inessa.lazareva.17@gmail.com**

**roza.fomina2012@yandex.ru**

**mail4doktor@gmail.com**

In recent years, there has been a tendency in the rising prevalence of systemic vasculitis (SV) - diseases whose main morphological feature is inflammation of the vessel wall, and clinical manifestations are determined by the type, caliber, localization of the affected vessels and the severity of immuno-inflammatory changes. Diagnosis and differential diagnostics of ANCA-associated SV in practical healthcare presents certain difficulties. The aim of our study was to study the clinical manifestations and features of the early and advanced stages of microscopic polyangiitis (MPA) as an example of a clinical case.

*Keywords: systemic vasculitis, microscopic polyangiitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, immunological research methods, immunosuppressive therapy.*

**Введение.** Системные васкулиты представляют собой достаточно большую группу разнородных заболеваний, в основе которых лежит иммунное воспаление стенки сосудов [2]. Клинические проявления системных васкулитов во многом зависят от типа пораженного сосуда, его размера, локализации процесса и степени активности. Среди этой группы заболеваний выделяют системные васкулиты с преимущественным поражением мелких и средних сосудов. В этой группе в настоящее время еще выделяют АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА - антинейтрофильные цитоплазматические антитела): гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Черджа - Стросс. Важно отметить, что объединяет эти разнообразные процессы полиорганность поражений, быстрое прогрессирование болезни и часто неблагоприятные исходы. Клиническая картина этих заболеваний достаточно разнообразна. Не удивительно, что практическим врачам достаточно сложно поставить своевременный диагноз. Сложность еще заключается и в необходимости проведения непростой дифференциальной диагностики, особенно в рамках самих АНЦА-ассоциированных системных васкулитов из-за схожести клинических картин этих заболеваний и необходимости использования пока еще не повсеместно доступных иммунологических тестов [3]. Одним из труднодиагностируемых СВ является микроскопический полиангиит – некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляров, венул, артериол с отсутствием иммунных депозитов. Актуальность проблемы еще увеличивается из-за появления некоторой тенденции к росту данных заболеваний. В качестве примера приводим, на наш взгляд, достаточно сложный и неординарный случай заболевания.

**Целью** нашего исследования было изучение клинических проявлений и особенностей ранней и развернутой стадии микроскопического полиангиита (МПА) у пациентки БУ «Вторая городская больница» Минздрава Чувашии.

**Материалы и методики исследования.** Клиническое обследование состояло из детального сбора анамнеза болезни, включая давность заболевания, предшествующий фактор, характер от начала болезни, эффективность проводимой терапии. Далее после общего осмотра пациентка подверглась подробному физикальному обследованию. После клинического углубленного обследования больной проводились инструментальные и лабораторные исследования (Rg-графия, ЭКГ, ЭхоКГ, иммунологические).

**Результаты исследования и обсуждение.** Нами исследовался клинический случай пациентки С.А.П. 1944 г.р. (75 лет). Из анамнеза жизни известно, что она страдала частыми циститами, хроническим пиелонефритом с 25-летнего возраста, гипертонической болезнью с 30 лет.

С начала июля 2019 г. пациентка отмечает появление болей и першения в горле, обильных выделений из носа зеленоватого цвета, сухого раздражающего кашля, повышенной потливости, стала нарастать общая слабость. При обследовании в поликлинике был выставлен диагноз: «Обострение хронического ларинготрахеита».

По результатам флюорографии органов грудной клетки от 08.07.2019 г. выявлены фиброзные изменения, фиброзность корней. В микробиологическом исследовании мазка из зева от 13.07.2019 г. клинически значимая микрофлора не обнаружена. В общем анализе крови от 19.07.2019 г. обнаружен лейкоцитоз до  $13,55 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитоз до  $462 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилёз до 80%, лимфопения до 15%, СОЭ 76 мм/час. Была назначена антибактериальная терапия препаратом цефазолина.

Ввиду отсутствия улучшения состояния, сохранения болей в горле, сухого кашля, ломоты в теле, осиплости голоса, отсутствия аппетита, нарастания общей слабости, снижения веса на 5 кг (в течение 2 недель) 24.07.2019 г. обратилась на повторный прием в поликлинику, где выставлен диагноз: «Острый трахеобронхит, затяжное течение».

При объективном обследовании были отмечены осиплость голоса, при аускультации легких жесткое дыхание, единичные жужжащие хрипы при форсированном дыхании. Заподозрена пневмония.

При лабораторно-инструментальном обследовании: в общем анализе крови от 24.07.2019 г. лейкоцитоз до  $12,7 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения до  $96 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилёз до 80%, СОЭ 104 мм/час.. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 25.07.2019 г. выявлены деформация и усиление легочного рисунка в нижних отделах, малоструктурность и уплотнение корней, фиброзная их перестройка, склероз дуги аорты. При исследовании мокроты на кислотоустойчивые микобактерии от 25.07.2019 г. в 3 порциях выявлено их отсутствие. В моче белок Бенс-Джонса от 29.07.2019 г. не обнаружен.

В биохимическом анализе крови от 25.07.2019 г. отмечается повышение уровня С-реактивного белка до 27 мг/мл, щелочной фосфатазы до 134 Ед/л, мочевой кислоты до 393,7 мкмоль/л, креатинин определялся в пределах нормы (80,1 мкмоль/л). На приеме у врача общей практики от 27.07.2019 г. назначены респираторные фторхинолоны. В качестве дополнительного метода обследования рекомендовано ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, по результатам которого определены признаки диффузного изменения паренхимы обеих почек, незначительная дилатация обеих почек (косвенные признаки хронического пиелонефрита), признаки кист обеих почек, левостороннего нефроптоза.

При повторной явке к терапевту 29.07.2019 г. ввиду тяжести состояния, отсутствия изменений на фоне лечения, сохранения вышеуказанных симптомов несмотря на 2 курса антибиотикотерапии, направлена на стационарное лечение в терапевтическое отделение БУ «Вторая городская больница», где находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении с диагнозом: «Острый катаральный необструктивный бронхит» с 30.07.2019 г. по 12.08.2019 г.

В общем анализе мокроты от 01.08.2019 г. значимыми оказались желтый цвет, слизисто-гнойный и вязкий характер, наличие слизи и лейкоцитов 25-35 в поле зрения.

При проведении спирографии от 09.08.2019 г. выявлено умеренное снижение ЖЕЛ без нарушения проходимости дыхательных путей, бронхолитическая проба с сальбутамолом была отрицательная.

В общем анализе мочи отмечается мутная ее консистенция, снижение удельного веса до 1002, появление белка в количестве 0,134 г/л, лейкоцитурия, макрогематурия. В пробе Зимницкого отмечается снижение суточного диуреза, никтурия, изогипостенурия. В анализе мочи по Нечипоренко выраженная лейкоцитурия, макрогематурия и цилиндрурия.

Проведено лечение респираторными фторхинолонами, вводимыми внутривенно, муколитиками, дезинтоксикационными растворами.

Общее состояние во время стационарного лечения несколько улучшилось, в динамике исчезли хрипы в легких, но появились боли в суставах. При выписке в связи с изменениями в моче была рекомендована консультация нефролога.

31.08.2019 г. консультирована нефрологом, был выставлен диагноз: Хронический пиелонефрит с микрогематурией вялотекущий. Кисты почек. Гипертоническая болезнь, II ст., достигнутая степень АГ 1. ХБП С2 (рСКФ 62 мл/мин/1,73 кв.м). Риск 3.

С целью дифференциального диагноза выполнена компьютерная томография органов брюшной полости от 06.09.2019 г., где на сканах нижних отделов легких выявлены очаги матового стекла. При проведении КТ ОГК от 10.09.2019 г. выявлены КТ-признаки уплотнения паренхимы обоих легких по типу матового стекла, возможно воспалительного характера, очаги паренхимы обоих легких, требующие динамического контроля. Было заподозрено злокачественное новообразование легких. На консультации в АУ «РКОД» 10.09.2019 г., где был выставлен диагноз: Злокачественное новообразование неясной первичной локализации с метастазами в легкие.

На последующую консультацию в АУ «РКОД» пациентка не явилась, планово была госпитализирована в нефрологическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» 11.09.2019 г., где находилась по 11.10.2019 г.

При поступлении предъявляла жалобы на постоянное чувство тошноты, потерю аппетита, снижение массы тела за 3 месяца на 7 кг; изменение цвета мочи; учащенное мочеиспускание, никтурию; отёчность вокруг глаз по утрам, сохраняющуюся в течение дня; выраженную, неуклонно прогрессирующую общую слабость; дрожь в теле, больше в руках; часто появляющиеся гематомы на теле; на периодические боли в коленных, голеностопных, лучезапястных суставах; ухудшение зрения и слуха за последние месяцы; повышение артериального давления до 210/100 мм.рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии (повышение АД субъективно не ощущает); постоянный шум в голове, в ушах; одышку при незначительной физической нагрузке.

При объективном осмотре отмечено появление сухих рассеянных хрипов на фоне жесткого дыхания при аускультации легких.

При проведении лабораторно-инструментального обследования в пробе Реберга отмечается снижение минутного диуреза, увеличение уровня креатинина в моче до 2642 мкмоль/л, снижение клубочковой фильтрации до 19,3 мл/мин., канальцевой реабсорбции до 91%. По результатам иммуноблота маркеров системных заболеваний не выявлено. При исследовании на антицентромерные антитела (АНЦА) выявлены повышенные концентрации анти-нуклеосомы до 29,6 Ед./мл; антигенов PR3, МПО (миелопероксидаза) до 2,9 и анти-МПО до 12,7 Ед./мл. В общем анализе крови сохранялся лейкоцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилёз. В общем анализе мочи по-прежнему отмечалась мутная ее консистенция, снижение удельного веса до 1002, появление белка в количестве 0,2 г/л, лейкоцитурия, макрогематурия. В пробе Зимницкого - снижение суточного диуреза, никтурия, изогипостенурия. В анализе мочи по Нечипоренко выраженная лейкоцитурия, макрогематурия и цилиндрурия

В последующем пациентка была консультирована ревматологом, который выставил диагноз: микроскопический полиангиит, активность 3, с поражением легких, почек. Ревматологом же была определена тактика лечения в виде иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом в комбинации с дексаметазоном с последующим переходом на циклофосфамид 1 раз в неделю и ежедневный прием пероральных глюкокортикоидов.

Таким образом, в нефрологическом отделении выставлен основной диагноз: быстро прогрессирующий гломерулонефрит на фоне ANCA – ассоциированного васкулита (микроскопического полиангиита). Осложнения определены как: хроническая болезнь почек, стадия 3. ХБП С4 (рСКФ 17 мл/мин/1,73 кв.м. по СКД-ЕПІ и 19 мл/мин по Ребергу). Вторичная гиперурикемия. Анемия легкой степени тяжести смешанного генеза. В сопутствующий диагноз выставлены: микроскопический полиангиит, активность 3, с поражением легких, почек. Онконастороженность. Гипертоническая болезнь 3 стадии, степень АГ 3. Гиперлипотеидемия 2а типа. Риск 4. ИБС с нарушением ритма по типу частой предсердной экстрасистолии. Пароксизм фибрилляции предсердий от 04.09.2019 г. Кисты обеих почек.

Проведено следующее лечение: циклофосфамид 200 мг + дексаметазон 12 мг в/в капельно №5, затем 200 мг циклофосфамида в/м или в/в капельно 1 раз в неделю; табл. Метипред 4 мг 6 табл. утром внутрь/перорально; капс. Омепразол 20 мг по 1 капс. 2 р/д.; табл. бисопролол 10 мг внутрь по ½ табл. 2 раза в день; р-р гепарин 5 000 МЕ/мл – 5 мл п/к по 2500 ЕД 3 раза в день; р-р метоклопрамид 5 мг/мл-2,0 в/м по 1 амп. 1 раз в день; р-Р магния сульфат 25%-10,0 в разведении на 100 мл 0,9% р-ра NaCl; р-р цефоперазон 1,0+ сульфатам 1,0 в/м по 1 фл. 2 раза в сутки.

Результат лечения: положительная клинико-лабораторная динамика: на фоне проводимой терапии отмечает улучшение самочувствия, АД в динамике ниже, появился аппетит, тошнота на момент выписки не беспокоила, по ОАМ незначительная протеинурия, микрогематурия. Повышенные показатели азотемии – соответствуют ХБП 4 стадии. Выписана с клиническим улучшением под наблюдением участкового терапевта, нефролога БУ «РКБ» 01.10.2019 г.

Регулярно проводятся курсы иммуносупрессивной терапии. Периодически проводится стационарное лечение в нефрологическом отделении БУ «РКБ» с целью проведения курсов иммуносупрессивной терапии (циклофосфамидом, дексаметазоном), оценки эффективности проводимой терапии, проведения симптоматической, патогенетической терапии) с 16.10.2019 г. по 01.11.2019 г.; с 18.11.2019 г по 02.12.2019 г.; с 20.01.2020 г. по 05.02.2020 г.

В результате проведенного лечения клинически в динамике: стабилизация цифр АД, улучшение аппетита, уменьшение отечного синдрома. Но отмечается усиление одышки (возникает при малейшей физической нагрузке), прогрессирует мышечная слабость.

На данный момент состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, гематомы на кистях, голенях. Кушингоид. Обе половины грудной клетки симметрично участвуют в акте дыхания. ЧДД 17 в минуту. При аускультации дыхание жесткое, ослабленное, рассеянные хрипы по всем легочным полям. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Почки не пальпируются, мочеиспускание не нарушено. Периорбитальные отеки сохраняются.

### **Выводы:**

1) Микроскопический полиангиит представляет собой агрессивное, полисиндромное, склонное к рецидивам (52%) заболевание, типичным проявлением которого служит гломерулонефрит (94%), в каждом четвертом случае быстро прогрессирующего течения, сопровождающийся альвеолитом (69%) и поражением других органов [1].

2) На ранних этапах диагностики следует использовать современные иммунологические лабораторные методы исследования для исключения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов.

3) Необходимо назначение активного продолжительного лечения с применением всего возможного современного арсенала лекарственных препаратов.

### **Список литературы**

1. Бекетова Т.В. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // Терапевтический архив, 2015, №5. – С. 33-46.

2. Соколов К.Н., Тауб Г.С., Алексинский В.С., Тарасенко О.А., Курганский Е.А. Микроскопический полиангиит: описание клинического случая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2016, №4. – С. 111-116.

3. Уткина Е.И., Мясоедова С.Е., Манохин В.Ю., Афанасьева И.П., Урусова Е.В. Микроскопический полиангиит: особенности течения и трудности диагностики (клиническое наблюдение) // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение, 2018, №1. – С. 118-120.