

Микроскопический полиангиит: особенности течения и трудности диагностики (клиническое наблюдение)

Е.И. Уткина¹, профессор С.Е. Мясоедова¹, В.Ю. Манохин², И.П. Афанасьева²,
Е.В. Урусова²

¹ ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново

² ОБУЗ ИВОКБ, Иваново

РЕЗЮМЕ

Микроскопический полиангиит (МПА) — это вариант узелкового полиартериита, протекающий с поражением мелких сосудов, ассоциированный с антинеитрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) к протеиназе-3 и миелопероксидазе.

В статье приводится клинический случай развития МПА у женщины 58 лет. В течение года пациентка неоднократно была госпитализирована. Заболевание протекало с преимущественным поражением почек по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита при недостаточной выраженности клинических проявлений со стороны других органов и систем. Диагностический поиск включал: злокачественные новообразования, инфекции, гинекологическую, гематологическую, хирургическую патологию. На основании данных лабораторных иммунологических исследований — повышения титра АНЦА к протеиназе-3 — было заподозрено системное заболевание. Диагноз был подтвержден гистологически. Для достижения контроля над процессом потребовалось применение иммуносупрессивной терапии.

Случай иллюстрирует сложность своевременной верификации диагноза и выбора эффективного лечения в связи с полиморфизмом клинической картины и нетипичностью проявлений МПА.

Ключевые слова: микроскопический полиангиит, системный васкулит, АНЦА, лихорадка, иммуносупрессивная терапия, склерозирующий гломерулонефрит, нефробиопсия.

Для цитирования: Уткина Е.И., Мясоедова С.Е., Манохин В.Ю. и др. Микроскопический полиангиит: особенности течения и трудности диагностики (клиническое наблюдение) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(II). С. 118–120.

ABSTRACT

Microscopic polyangiitis: peculiarities of a clinical course and difficulties of diagnostics (case report)

Utkina E.I.¹, Myasoedova S.E.¹, Manokhin V.Yu.², Afanasyeva I.P.², Urusova E.V.²

¹ Ivanovo State Medical Academy

² Ivanovo Regional Clinical Hospital

Microscopic polyangiitis (MPA) is a variant of nodular polyarteritis, which proceeds with the lesion of small vessels, associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) to proteinase-3 and myeloperoxidase. The article presents a clinical case of the development of MPA in a woman of 58 years. The patient was hospitalized to the city hospitals many times throughout the year. The disease proceeded with the renal injury by the type of rapidly progressive glomerulonephritis with minimal symptoms from other internal organs and systems. Diagnostic search included: cancer, infections, gynecological, hematological, surgical pathology. Based on the data of laboratory immunological studies — an increase in the ANCA titer to proteinase-3 — a systemic disease was suspected. The diagnosis was confirmed histologically. To achieve control of the process, the use of immunosuppressive therapy was required.

The case illustrates the complexity of timely verification of the diagnosis and the choice of effective treatment in connection with polymorphism of the clinical picture and atypical manifestations of microscopic polyangiitis.

Key words: microscopic polyangiitis, systemic vasculitis, ANCA, fever, immunosuppressive therapy, sclerosing glomerulonephritis, kidney biopsy.

For citation: Utkina E.I., Myasoedova S.E., Manokhin V.Yu. et al. Microscopic polyangiitis: peculiarities of a clinical course and difficulties of diagnostics (case report) // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(II). P. 118–120.

В последние годы отмечена тенденция к росту распространенности системных васкулитов (СВ) — заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [1]. Несмотря на внедрение в медицинскую практику современных лабораторных и инструменталь-

ных методов, данная категория нозологий чаще всего вызывает затруднение в верификации и постановке диагноза, что связано с полиморфизмом клинической картины, смазанностью и нетипичностью проявлений, особенно в дебюте заболевания, и требует обширного дифференциально-диагностического поиска. Между тем без своевременной патогенетической терапии СВ прогрессирует, нередко с развитием трагических осложнений.

Одним из труднодиагностируемых СВ является **микроскопический полиангиит (МПА)** — некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляров, венул, артериол) с отсутствием иммунных депозитов [2]. Эта форма СВ была выделена как отдельный вариант узелкового полиартериита J. Davson et al. в 1948 г. ввиду особенностей клинической картины, морфологических и иммунных нарушений. В настоящее время МПА регистрируют почти в 10 раз чаще узелкового полиартериита. Данный васкулит, как правило, развивается в возрасте 55–75 лет, практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин, без национальной предрасположенности [3, 4]. МПА относится к группе васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с антигенами первичных гранул нейтрофилов и лизосом моноцитов, а именно с ферментами протеиназой-3 (цитоплазматические с-АНЦА) и миелопероксидазой (перинуклеарные р-АНЦА), что приводит к дегрануляции и окислительному взрыву нейтрофилов. Центральное значение в развитии сосудистого воспаления имеет стимуляция адгезии нейтрофилов к эндотелию с его повреждением и развитием микротромбозов, гиперкоагуляции. При этом отмечено, что МПА в 2 раза чаще ассоциирован с р-АНЦА [2, 4–6]. Этиология МПА неизвестна. Установлена определенная связь с генетическими факторами: полиморфизм генов, кодирующих синтез протеиназы-3 и ее основного ингибитора альфа₁-антитрипсина (SERPIN A1) предрасполагает к гиперпродукции антител к протеиназе-3 [2]. МПА носит генерализованный характер. Поражение почек отмечается у 90% пациентов и нередко характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием почечной недостаточности, особенно тяжело протекая при наличии антител к протеиназе-3 [7], реже процесс ограничивается клиникой нефротического, остросептического синдрома, бессимптомной протеинурии, гематурии [2, 8]. Морфологическая картина характеризуется фибриноидным некрозом капилляров клубочков и артериол, экстракапиллярной пролиферацией с эпителиальными или фибринозно-клеточными полулуниями при отсутствии иммунных депозитов в ткани почки [2]. Признаки поражения легких наблюдаются в 30–50% случаев, проявляются кашлем, одышкой, кровохарканьем. При биопсии в легочной ткани обнаруживают некротизирующий альвеолит и септальный капиллярит с нейтрофильной инфильтрацией, пневмофиброз [4, 9]. Поражение кожи (70%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже livedo reticularis, некрозами кожи и подлежащих мягких тканей [7]. В симптомокомплекс заболевания входят артриты, миалгии, абдоминалгии, общая слабость. Реже встречаются контактная кровоточивость, периферическая ишемическая полинейропатия, энцефалопатия, поражение глаз и носа, стриктуры мочеточников. Диагноз основывается на данных клинической картины, иммунологического и морфологического исследований.

Клинический случай

Пациентка П., 58 лет, пенсионерка, без вредных привычек, считает себя больной с конца 2015 г., когда ее стали беспокоить слабость, отсутствие аппетита, немотивированное похудание, периодические подъемы артериального давления (АД) до 190/110 мм рт. ст. При обследовании в поликлинике

по месту жительства выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 40 мм/ч, анемия легкой степени. В январе 2016 г. самостоятельно лечилась антибиотиками по поводу катаральных явлений, повышения температуры тела до субфебрильных цифр — без эффекта. Была госпитализирована в терапевтическое отделение ГKB № 3 с основным диагнозом: «Хронический бронхит, обострение. Железодефицитная анемия легкой степени». Однако вскоре пациентка была переведена в инфекционное отделение ГKB № 1 с подозрением на энтеровирусную инфекцию: большую стали беспокоить тошнота, умеренные боли в животе, диарея, сохранялась лихорадка, потеря массы тела. В ходе лечения на фоне внутривенного введения дексаметазона 4 мг самочувствие значительно улучшилось, нормализовалась температура тела и восстановился аппетит.

После выписки из стационара общее состояние вновь стало ухудшаться: нарастала слабость, потеря аппетита, субфебрилитет по вечерам. Больная самостоятельно принимала жаропонижающие препараты с временным эффектом. Спустя 2 мес. присоединились артриты обоих голеностопных суставов с выраженным болевым синдромом, синовитом. Симптоматически лечилась обезболивающими препаратами. К июлю суставной синдром купировался, но стала нарастать слабость, потеря массы тела составила 17 кг, лихорадка достигла фебрильного уровня, периодически беспокоили абдоминалгии. Больная вновь обследовалась амбулаторно: впервые был выявлен мочевого синдром, прогрессировала анемия. Повторно госпитализирована в ГKB № 1 с диагнозом: «Анемия железодефицитная, средней тяжести, декомпенсация. Лихорадка неясного генеза». Проводился онкопоиск: рентгенография органов грудной клетки — без патологии, фиброзофагогастродуоденоскопия — поверхностный гастродуоденит, фиброколоноскопия — хронический колит. При бактериологическом посеве кала и исследовании крови на стерильность роста патологической микрофлоры не выявлено. Рентгенологически были определены костно-деструктивные изменения костей таза и черепа. С подозрением на множественную миелому пациентка была осмотрена гематологом, диагноз отвергнут на основании нормальных данных стернальной пункции. Лечилась симптоматически, с неполным эффектом.

В июле 2016 г. с жалобами на интенсивные боли в животе, повышение температуры тела до 38 °С, выраженную общую слабость больная поступила в экстренном порядке в хирургическое отделение ГKB № 4. При обследовании: гемоглобин 88 г/л, лейкоцитоз (12,8 г/л), лимфопения, тромбоцитоз, СОЭ 70 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 193,4 мг/л. Динамика лабораторных показателей в течение недели: нарастание креатинина сыворотки до 830 мкмоль/л, мочевины — до 46 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации 8,13 мл/мин. Анализы мочи: эритроцитурия, протеинурия до 0,66 г/л, ацетон отрицательный. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: диффузные изменения в печени и почках, узловые изменения в щитовидной железе; скинтиграфия костей — без очаговых изменений. Эхокардиография: снижение глобальной сократительной функции миокарда. Несмотря на проводимую антибактериальную, дезинтоксикационную, антикоагулянтную терапию, состояние больной ухудшалось: нарастали общая слабость, отвращение к пище, сердцебиение; на плечах и предплечьях появились болезненные подкожные инфильтраты бурого цвета, развился артрит левого плечевого сустава. Переведена в палату интенсивной терапии. Ввиду онко-

настороженности больная консультирована гинекологом, офтальмологом, неврологом, урологом, повторно инфекционистом: данных за специфическую патологию не выявлено. Осмотрена нефрологом: установлена почечная недостаточность неуточненной этиологии. Первичная почечная патология была исключена, заподозрен паранеопластический синдром. Пациентка была переведена в нефрологическое отделение Ивановской областной клинической больницы (ОКБ) для проведения гемодиализа по экстренным показаниям.

Проведено: консультации специалистов: сосудистый хирург — флебит подкожных вен правого и левого плеча, паравазальный инфильтрат; невролог — энцефаломieloполинейропатия смешанного генеза. Проведена мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной, брюшной полостей, малого таза: объемных образований не выявлено. Лабораторные исследования: повышение острофазовых показателей крови (СОЭ 65 мм/ч, СРБ 29,4 мг/л), ферритин 1687 нг/мл, паратгормон 233,1 пг/мл, положительный ревматоидный фактор (РФ) 20,2 МЕ/мл. Заподозрен недифференцированный системный васкулит. Пациентка была переведена в ревматологическое отделение ОКБ с основным диагнозом: «Недифференцированный системный васкулит с поражением суставов (артриты по анамнезу), почек с исходом в острую почечную недостаточность. Флебиты подкожных вен правого и левого плеча. Анемия смешанного генеза. Энцефаломieloполинейропатия смешанного генеза на фоне васкулита». При углубленном иммунологическом исследовании выявлен умеренно повышенный уровень антинейтрофильных антител к протеиназе-3; антитела к миелопероксидазе не обнаружены, онкомаркеры и антинуклеарный фактор — в пределах референсных значений. К лечению добавлен метилпреднизолон 24 мг/сут, проведен сеанс терапии циклофосфамидом 400 мг внутривенно, противоанемическая терапия. На фоне лечения в течение недели общее самочувствие улучшилось, снизилась температура тела, гемоглобин достиг целевых значений — 127 г/л, нормализовались острофазовые показатели крови и уменьшился уровень азотистых шлаков: креатинин 411 мкмоль/л, мочевины 19,7 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации соответствовала V стадии хронической болезни почек — 11,2 мл/мин. Заместительная почечная терапия больше не проводилась. Больная продолжила получать иммуносупрессивную терапию, на фоне чего чувствовала себя хорошо.

С целью уточнения диагноза в ноябре 2016 г. пациентка была направлена на обследование в Клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. *При контрольном обследовании:* гемоглобин 122 г/л, СОЭ 12 мм/ч, креатинин крови 422 мкмоль/л. При иммунологическом исследовании с-АНЦА к протеиназе-3 снизились до нормальных значений; р-АНЦА к миелопероксидазе, РФ, СРБ, антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарный фактор, криоглобулины, криофибриноген, волчаночный антикоагулянт — не выявлены. На КТ легких обнаружен участок пластинчатого фиброза в 4-м сегменте справа, дистрофически-дегенеративные изменения позвоночника. КТ головного мозга: очаги отека белого вещества левой теменной доли — ишемия или воспаление, вероятно, в рамках васкулита. УЗИ органов брюшной полости и почек: без отрицательной динамики. Выполнена нефробиопсия. При световой микроскопии в гистологическом препарате обнаружено множество склерозированных клубочков — участки

сегментарного склероза с изменением петель по типу пост-некротического рубцевания с образованием сегментарных фиброзных полулуний, остальные клубочки ишемизированы. Пролiferативных изменений нет. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев занимают более 50% паренхимы. Сохранные канальцы гипертрофированы. Диффузно-очаговая неспецифическая интерстициальная инфильтрация мононуклеарами в зонах склероза. Артерии и артериолы — без особенностей. При иммунофлюоресценции IgG, IgA, IgM, C3, C1q, каппа-, лямбда-фрагменты не обнаружены. Заключение по биоптату: диффузный склерозирующий гломерулонефрит с 45% фиброзных полулуний. Выявленная гистологическая картина ткани почки была расценена как характерная для поздней стадии поражения почек при АНЦА-ассоциированном васкулите по типу МПА. При выписке рекомендовалось продолжить иммуносупрессивную терапию, а в случае прогрессирования почечной недостаточности начать лечение программным гемодиализом.

В настоящее время пациентка получает индукционную терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном с положительным эффектом: креатинин сыворотки стабилизировался на уровне 400–450 мкмоль/л, острофазовые и иммунологические показатели крови в пределах нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью течения МПА в рассмотренном случае явилось развитие заболевания с преимущественным поражением почек по типу быстро прогрессирующего экстракапиллярного гломерулонефрита при недостаточной выраженности клинических проявлений со стороны других органов и систем, а также наличие в дебюте повышенного титра АНЦА к протеиназе-3 при отсутствии более характерных для МПА антител к миелопероксидазе нейтрофилов. От правильности диагноза и точного определения степени активности процесса зависел выбор, объем и длительность терапии, а также прогноз и возможность дальнейшего ведения больной без заместительной почечной терапии. Диагноз был установлен по результатам нефробиопсии: при гистологическом исследовании подтверждено тяжелое поражение почек (склеротический класс гломерулонефрита) в рамках АНЦА-ассоциированного васкулита — МПА. Также выявлено вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы (очаговые изменения вещества мозга в рамках васкулита) и легочной ткани в виде фиброза. Таким образом, на верификацию диагноза потребовалось около года от начала заболевания. Иммуносупрессивная терапия позволила стабилизировать состояние больной и предотвратить прогрессирование заболевания.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

В «РМЖ. Медицинское обозрение» №1(1), 2018 была допущена опечатка в номере свидетельства о регистрации средства массовой информации. Верный номер — ПИ № ФС77-53569.