

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТИ
ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ**

© Э.К. Абдурахманова¹, Т.П. Трунина^{1,2}, Е.А. Смирнова^{1,3}

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
г. Рязань, Российская Федерация (1)

Городская клиническая больница №11», г. Рязань, Российская Федерация (2)

Областной клинический кардиологический диспансер, г. Рязань, Российская Федерация (3)

В статье приведены современные данные о клинике, диагностике, дифференциальной диагностике, лечении и прогнозе при гранулематозе с полиангиитом. Гранулематоз с полиангиитом достаточно редкое заболевание, имеющее неблагоприятный прогноз при быстро прогрессирующем течении. Этиология и патогенез заболевания окончательно не установлены. В связи с наличием в крови больных антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) заболевание относится к группе системных АНЦА-ассоциированных некротизирующих васкулитов. Клиническая картина отличается чрезвычайным полиморфизмом с возможным вовлечением в патологический процесс практически любых органов и систем. Наиболее часто поражаются ЛОР-органы, легкие, почки. В современной диагностике большую роль играют антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Для морфологического подтверждения диагноза показана биопсия пораженного органа. С целью дифференциальной диагностики следует исключать заболевания, также протекающие с легочно-почечным синдромом. Целью терапии является подавление иммунопатологических процессов, лежащих в основе заболевания. Приводится клинический случай выявления гранулематоза с полиангиитом у мужчины 61 года. Представленный случай иллюстрирует проявления гранулематоза с полиангиитом в виде тяжелого поражения верхних дыхательных путей и почек, диагностика которого была затруднена ввиду редкости заболевания и полиорганности патологии.

Таким образом, своевременная диагностика гранулематоза с полиангиитом представляет непростую клиническую задачу для врачей различных специальностей ввиду редкости заболевания и многообразия клинических проявлений. Раннее определение АНЦА повышает частоту диагностики гранулематоза с полиангиитом, биопсия пораженных органов позволяет верифицировать диагноз морфологически. Только своевременное установление диагноза позволяет, как можно раньше назначить терапию и избежать инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: васкулит, полиангиит, гранулематоз Вегенера, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

**PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND PROBLEMS OF DIAGNOSTICS
OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

© E.K. Abdurakhmanova¹, T.P. Trunina^{1,2}, E.A. Smirnova^{1,3}

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation (1)

Municipal Clinical Hospital №11, Ryazan, Russian Federation (2)

Ryazan Regional Cardiology Hospital, Ryazan, Russian Federation (3)



In the article modern data about clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prognosis of granulomatosis with polyangiitis are given. Granulomatosis with polyangiitis is a rather rare disease with poor prognosis in a rapidly progressing course. Etiology and pathogenesis of the disease are not completely understood. Due to the presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) the disease is referred to the group of systemic ANCA-associated necrotizing vasculitis. The clinical picture is characterized by an extremely high polymorphism with probable involvement of practically any organs and systems into the pathological process. Most commonly involved are ENT-organs, lungs, kidneys. In modern diagnosis an important role is assigned to antineutrophil cytoplasmic antibodies. Morphological confirmation of the diagnosis relies on biopsy of the affected organ. Differential diagnosis consists in ruling out diseases that also run with pulmonary-renal syndrome. The aim of therapy is to suppress immunopathological processes that form the basis of the disease. A clinical case of identification of granulomatosis with polyangiitis in a man of 61 years old is given. The case illustrates manifestations of granulomatosis with polyangiitis in the form of a severe damage to the upper airways and kidneys with difficulties in diagnosis due to rare incidence of the disease and polyorganic character of pathology.

Thus, timely diagnosis of granulomatosis with polyangiitis presents a difficult clinical task for doctors of different specialties due to rare incidence of the disease and variety of its clinical manifestations. Early determination of ANCA increases the rate of correct diagnosis, biopsy of the affected organs enables morphological verification of diagnosis. Only timely diagnosis permits to start treatment as early as possible and to avoid disability of patients.

Keywords: *vasculitis, polyangiitis, Wegener's granulomatosis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, rapidly progressing glomerulonephritis.*

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, – редкое заболевание из группы системных ANCA-ассоциированных васкулитов, характеризующееся гранулематозным воспалением и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы, артерии), поражающим в основном верхние и нижние дыхательные пути, а также почки.

Распространенность данной патологии составляет 0,5-0,85 случая на 100 тысяч населения. Заболевание может возникнуть в любом возрасте (возрастной диапазон колеблется от 5 до 90 лет), примерно в 15% случаев начинается до 20 лет. Средний возраст 25-45 лет. ГПА одинаково поражает мужчин и женщин, наиболее распространен среди представителей европеоидной расы (97%) и редко встречается у лиц негроидной расы (2%) [1,2].

Первое наблюдение заболевания относится к 1897 году и принадлежит Питеру Макбрайду. В 1931 году Н. Klinger из

Берлинского университета впервые описал два секционных наблюдения неизвестного заболевания. При гистологическом исследовании органов умерших Н. Klinger обнаружил распространенные продуктивные и деструктивно-продуктивные васкулиты, что позволило считать заболевание системным, однако Н. Klinger не рассматривал данное клиническое наблюдение как самостоятельную нозологическую форму, а отнес его к пограничной форме узелкового периартериита. Пять лет спустя, как отдельную нозологическую единицу это заболевание описал немецкий патолог F. Wegener, отметив характерные клинические и морфологические особенности, впервые выделив данное заболевание, как особую форму васкулита. В 1954 году G. Gudmani J. Churg сформулировали клинико-морфологические критерии ГПА, включающие триаду патологических признаков: системный некротизирующий васкулит, некротизирующее гранулематозное воспаление ды-

хательных путей и некротизирующий гломерулонефрит [3]. Первое описание ГПА в отечественной литературе принадлежит А.И. Струкову и В.В. Бадмаевой [4].

Этиология заболевания неизвестна. В настоящее время специфические агенты, способные вызвать гранулематозное воспаление, не выявлены. Однако имеется определенная генетическая предрасположенность, связанная с наличием HLA-DPB1*0401 и полиморфизмом генов, кодирующих протеиназу-3 и ее основной ингибитор α 1-антитрипсин, что предрасполагает к гиперпродукции антител к протеиназе-3 [5]. Также существует мнение о роли инфекции (*Staphylococcus aureus*, вирус гепатита С, ВИЧ, цитомегаловирус) в качестве пускового фактора, о чем говорит частое развитие обострений в весенний период после перенесенных респираторных инфекций [1,2]. Косвенным подтверждением данного механизма является образование гранулем, появление которых отражает индуцированную инфекцией Т-клеточную гиперчувствительность. К формированию гранулемы также причастны неблагоприятные экологические факторы. Таким образом, в развитии заболевания имеет место сложное взаимодействие между факторами окружающей среды и организмом человека.

Повреждение сосудов при ГПА опосредовано иммунными и неиммунными механизмами. В результате иммунной дисфункции клетки иммунной системы организма и вырабатываемые ими агрессивные вещества начинают атаковать собственные ткани организма. В патогенезе ГПА ключевую роль отводят антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (АНЦА). В 1985 г. F.J. Van der Woude и соавт. впервые показали, что АНЦА с высокой частотой выявляются в сыворотках больных ГПА. Позднее АНЦА были обнаружены при других формах васкулита мелких сосудов (микроскопическом полиангиите (МПА) и синдроме Черджа-Стросс), в связи с чем эту группу заболеваний стали называть АНЦА-ассоциированными васкулитами. По современным представлениям, АНЦА – гетерогенная

популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3 и миелопероксидазой, реже лактоферрином, катепсином и другими цитоплазматическими нейтрофильными ферментами. Наиболее характерным для ГПА является выявление АНЦА к миелопероксидазе и протеиназе-3 [4]. Выявление у 80-90% пациентов в активной фазе заболевания АНЦА, а также нарастание их титра в период, предшествующий рецидиву заболевания, подтверждает существенный вклад АНЦА в развитие ГПА [6,7]. О значении клеточных иммунных реакций свидетельствует гранулематозный характер поражения внутренних органов и наличие активированных Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате почек и легких [8].

Заболевание характеризуется распространенным некротизирующим процессом в кровеносных сосудах всех уровней с преимущественным поражением артерий мышечного типа и микроциркуляторного русла. Для ГПА типичен панартериит с распространением воспалительных явлений на все три оболочки сосуда. В исходе деструктивно-продуктивных васкулитов формируются гигантоклеточные гранулемы с последующей их деструкцией или некрозом [4].

ГПА подразделяется на локальную, ограниченную и генерализованную формы. Локальная форма представляет собой изолированное поражение верхних дыхательных путей, органа слуха и органа зрения. Ограниченная форма подразумевает поражение легких с наличием или отсутствием локальных поражений верхних дыхательных путей, органов слуха и зрения. Генерализованная форма характеризуется развитием гломерулонефрита вне зависимости от наличия или отсутствия поражения других органов.

В течении ГПА выделяют три периода. Дебют заболевания характеризуется локальными изменениями со стороны верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз. В период генерализации происходит вовлечение в патологический процесс внут-

ренных органов, в первую очередь легких и почек. В терминальном периоде прогрессирует развитие почечной и/или легочно-сердечной недостаточности.

Клиническая картина ГПА отличается большим многообразием. Общими симптомами в дебюте заболевания являются лихорадка, общая слабость, снижение массы тела, миалгии/артралгии. Начало болезни может быть подострым (с развитием клинической симптоматики в течение нескольких недель) или первично-хроническим.

Одним из ведущих проявлений является поражение ЛОР-органов, которое встречается в развернутой стадии заболевания у 90-94% больных. Поражение верхних дыхательных путей характеризуется наличием упорного насморка с гнойно-некротическим отделяемым, изъязвлением слизистой оболочки носа с развитием перфорации перегородки носа, седловидной деформацией носа. Наблюдаются изменения в придаточных пазухах носа, трахее, полости рта и гортани. В 23% случаев возможно развитие подскладочной гранулемы гортани и трахеи с формированием субглоточного стеноза гортани. У пациентов отмечается огрубение голоса, инспираторная одышка, стридор.

Прогрессирование заболевания ведет к вовлечению в патологический процесс бронхов, легких. Поражение легких является важным признаком ГПА и встречается у 80% пациентов. Проявляется мучительным кашлем, кровохарканьем, болью в грудной клетке, одышкой. Зачастую заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается только при рентгенографии органов грудной клетки.

Вовлечение в патологический процесс почек является значимым диагностическим признаком ГПА. Изменения со стороны почек отмечаются примерно у 20% пациентов на момент постановки диагноза ГПА, и существенно возрастают (до 80%) при последующем течении болезни. Проявляется поражение почек гематурией, протеинурией, нарушением их функции. Прогрессирование заболевания может привести к хронической почечной

недостаточности, требующей гемодиализа или пересадки почки.

Среди изменений со стороны других органов и систем достаточно часто (28-58%) встречается поражение органа зрения в виде конъюнктивита, склерита, эписклерита, переднего увеита, обструкции назолакримального тракта, гранулематоза орбиты с развитием экзофтальма, ограничением подвижности глазного яблока, кератитом, хемозом и отеком диска зрительного нерва, заканчиваясь его атрофией и слепотой.

Следствием гранулематозного воспаления среднего уха является снижение слуха, возможно разрушение височных костей, в том числе сосцевидного отростка, с развитием тугоухости.

Кожные проявления включают пальпируемую пурпуру, подкожные узлы, язвы, папулы, везикулы.

Наиболее частыми симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта являются боли в животе, диарея, кровотечения. Редко развивается васкулит мезентериальных сосудов, возможны инфаркты селезенки. Образование гранулемы в слизистой оболочке желудка может имитировать опухоль. Поражение поджелудочной железы проявляется острым или хроническим панкреатитом. Так как слизистая кишечника является естественным барьером между внешней и внутренней средой организма и имеет важное значение в процессах иммунной системы [9], нередко развитие ишемического энтерита возможным с желудочно-кишечным кровотечением, перфорацией стенки кишки.

Сердечно-сосудистая система поражается достаточно редко. Возможно развитие перикардита, миокардита, эндокардита, поражение митрального или трехстворчатого клапана с формированием порока, нарушения ритма сердца.

Суставные проявления включают мигрирующие артралгии или полиартрит (крупных и мелких суставов) без развития стойкой деформации.

Поражение нервной системы имеет место у 22-50% больных. Характерно развитие множественного мононеврита, реже

встречается дистальная симметричная полинейропатия.

Таким образом, в связи с большим разнообразием клинических проявлений ГПА является сферой интереса клиницистов разных специальностей: чаще – ревматологов, нефрологов, пульмонологов, реже – отоларингологов, офтальмологов.

Ранняя диагностика ГПА представляет непростую клиническую задачу и требует тщательного обследования пациента с использованием современных методов исследования для выявления патогномоничных симптомов. Необходим целенаправленный поиск поражения дыхательных путей с проведением риноскопии, ларингоскопии, компьютерной томографии придаточных пазух и легких, поскольку длительное время заболевание может протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой. Только у 50% пациентов диагноз верифицируют в первые 3-6 месяцев от начала болезни, а у 7% ГПА остается недифференцированным в течение 5-16 лет от появления первых симптомов [1].

При лабораторном исследовании в активном периоде заболевания выявляются неспецифические признаки: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ, положительный ревматоидный фактор, С-реактивный белок [10]. В клиническом анализе мочи: гематурия, эритроцитарные цилиндры, протеинурия. Наряду с мочевым синдромом нарастают азотемические показатели, и прогрессивно снижается скорость клубочковой фильтрации.

Важное значение имеет определение АНЦА. Среди серологических методик выявления АНЦА широко используются методы иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа. Антитела со специфичностью к протеиназе-3 и миелопероксидазе при непрямо́й иммунофлюоресценции с использованием нейтрофилов, фиксированных этанолом, образуют различные типы свечения: цитоплазматическое или перинуклеарное. Цитоплазматический тип свечения при непрямо́й им-

мунофлюоресценции или антитела к пероксидазе-3 высокочувствительны и специфичны для ГПА (>90%) [5]. В то же время, АНЦА, являясь важным диагностическим маркером ГПА, имеют невысокую ценность для мониторинга активности заболевания, так как могут присутствовать в сыворотке крови в период полной клинической ремиссии и не определяться при рецидиве заболевания, несмотря на высокую активность васкулита. Следует принять во внимание, что АНЦА могут также выявляться в сыворотке больных с язвенным колитом и болезнью Крона, с бактериальным эндокардитом, рецидивирующим полихондритом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [8]. Клиническими показаниями для определения АНЦА являются: гломерулонефрит (ГН), особенно быстро прогрессирующий, кровохарканье или легочное кровотечение, особенно в сочетании с гломерулонефритом, кожный васкулит, сопровождающийся системными проявлениями, множественные очаги поражения легких при рентгенологическом исследовании, хроническое деструктивное поражение верхних дыхательных путей, затяжное течение синусита или отита, подскладочный стеноз гортани/трахеи, множественный мონеврит или другая периферическая нейропатия, псевдотумор орбиты [8].

Значительную роль в постановке диагноза играют визуализирующие методики. Основными методами диагностики поражения легких являются рентгенологическое исследование и компьютерная томография органов грудной клетки. Рентгенологическая картина поражения легких многообразна. В легких определяются двусторонние инфильтраты – участки затемнения легочной ткани, не имеющие четких границ, склонные к деструкции с образованием полостей, что приводит к кровохарканью и легочному кровотечению. При компьютерной томографии высокого разрешения можно обнаружить стенозы трахеи и бронхов, утолщение стенок сегментарных, субсегментарных бронхов, межальвеолярных перегородок,

ателектазы и признаки поражения периферических ветвей легочных артерий.

Гистологическое исследование легких, почек, материала из носоглотки может играть решающую роль в диагностике заболевания. Оно позволяет выявить характерные для ГПА некротические гранулемы, признаки васкулита.

Важно отметить, что АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА-СВ) являются наиболее частой причиной развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН). Вовлечение почек при этих заболеваниях является фактором неблагоприятного прогноза в отношении как почечной, так и общей выживаемости. В связи с этим биопсия почки чрезвычайно важна не только с диагностической, но и с прогностической точки зрения. Несмотря на связь патологических изменений с продукцией АНЦА, при иммунолюминесцентной микроскопии в ткани почки не обнаруживают иммунные депозиты («иммунонегативный ГН»). Морфологической картиной является наличие в клубочках экстракапиллярных клеточных или фиброзно-клеточных «полулуний». В отсутствие лечения такие клеточные «полулуния» быстро склерозируются и гиалинизируются. При быстро прогрессирующем течении гломерулонефрита обнаруживают «полулуния» более чем в 50% клубочков почки, полученных при биопсии [11].

Таким образом, обобщая приведенные данные, можно привести классификационные критерии ГПА, разработанные в 1990 году Американской коллегией ревматологов [12]:

1. Воспаление носа и полости рта, язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа.

2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты или полости).

3. Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи.

4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие двух критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%. При отсутствии результатов биопсии к диагностическим критериям предлагается относить дополнительный признак – кровохарканье.

Дифференциальный диагноз при ГПА в первую очередь проводят с другими системными васкулитами и заболеваниями, при которых наблюдается легочно-почечный синдром. К ним относятся МПА, синдром Чарджа-Стросса и Гудпасчера, геморрагический васкулит, системная красная волчанка. Частое развитие легочно-почечного синдрома при данных заболеваниях обусловлено идентичными морфологическими проявлениями легочного капиллярита и поражения почечных клубочков. Также исключаются другие специфические формы хронических гранулем (микобактериальных, саркоидозных, ревматоидных, сифилитических), ангиоцентрические иммунопролиферативные заболевания (лимфатоидный гранулематоз, ангиоцентрическая злокачественная лимфома), опухоли, системные микозы, сифилис, СПИД [4].

Проводя различия между ГПА и МПА, как правило, при МПА наблюдают острое начало и более агрессивное течение заболевания. Для МПА характерно сегментарное некротическое повреждение стенок мелких сосудов и капилляров легких, что приводит к появлению легочных инфильтратов, которые не распадаются в отличие от ГПА, так как патологический процесс в сосудах протекает без формирования гранулем. В почках обнаруживают морфологическую картину фокального сегментарного некротизирующего ГН с «полулуниями», идентичного ГН при ГПА. В отличие от последнего, поражению почек при МПА не свойственны интерстициальные гранулемы и некротизирующий васкулит эфферентных *vasa recta* и перитубулярных капилляров.

Некротизирующий легочный капиллярит при синдроме Чарджа-Стросса морфологически напоминает таковой при ГПА, МПА, но имеет отличительную осо-

бенность в виде выраженной эозинофильной инфильтрации, с наличием «летучих» легочных инфильтратов. Распад легочной ткани с образованием полостей не характерен. Патогномоничными являются клиника бронхиальной астмы, эозинофилия, возможен аллергический ринит, полипоз носа. При синдроме Чарджа-Стросса поражение почечных клубочков возможно, однако тяжелые ГН не характерны. Иногда ГН может быть идентичен таковому при МПА и ГПА, однако инфильтрация эозинофилами более выражена.

Иногда ГПА трудно отличить от синдрома Гудпасчера, при котором чаще и почти всегда одновременно с легочным поражением развивается БПГН. При синдроме Гудпасчера развивается некротизирующий альвеолярный капиллярит с образованием легочных геморрагий. В легких образуются инфильтраты с альвеолярными геморрагиями, с развитием рецидивирующей геморрагической пневмонии с кровохарканьем, легочным кровотечением. Важным для диагноза синдрома Гудпасчера является обнаружение в биоптате почки иммунофлюоресцентным методом линейных депозитов IgG, но особенно выявление в сыворотке антител к базальной мембране клубочков.

Поражение легких при геморрагическом васкулите встречается реже, чем при АНЦА-СВ, возможно формирование инфильтратов в легких, легочные геморрагии. В отличие от БПГН в рамках геморрагического васкулита при ГПА редко обнаруживают артериальную гипертензию, но выражена анемия, характерны сопутствующие изменения в легких.

Для волчаночного васкулита более характерен ГН с нефротическим синдромом и артериальной гипертензией. При системной красной волчанке поражение почек сочетается с полисерозитом, эритемой лица в виде бабочки, лихорадкой, а также поражением сердца, цитопнеическим синдромом. Диагноз системной красной волчанки подтверждают характерные иммунологические тесты (LE-

клетки, антинуклеарные антитела, антитела к ДНК, гипокомплементемия).

Необходимость в своевременной диагностике ГПА продиктована потребностью в раннем начале агрессивной терапии. Основной целью терапии является подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания для достижения полной ремиссии. Лечение подразделяют на три этапа: индукция ремиссии (короткий курс агрессивной терапии), поддержание ремиссии (длительная терапия иммуносупрессантами), лечение рецидивов.

Стандартная индукционная схема лечения назначается в дебюте заболевания или при рецидиве и включает комбинированную терапию циклофосфаном и глюкокортикоидами [5]. Пациентам, нуждающимся в лечении диализом, и пациентам с быстро прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации показано дополнительное к лечению кортикостероидами и циклофосфаном проведение плазмафереза. У пациентов с менее тяжелыми формами заболевания или имеющих противопоказания к циклофосфану, в качестве альтернативного режима инициальной терапии следует назначать генно-инженерную анти-B-клеточную терапию ритуксимабом и кортикостероиды. Терапия ритуксимабом сопоставима по эффективности с циклофосфаном и не различается по частоте побочных эффектов. Рутинного сочетания циклофосфана и ритуксимаба рекомендуют избегать, однако при тяжелом течении заболевания, для ускорения лечебного эффекта возможно сочетание ритуксимаба и циклофосфана в стандартной дозе на протяжении одного или нескольких месяцев [13].

Поддерживающая схема лечения включает длительное назначение цитостатиков в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов: азатиоприн в сочетании с преднизолоном [5]. Длительность поддерживающей терапии азатиоприном и глюкокортикоидами должна составлять не менее 24 месяцев. К препаратам второго ряда относят: микофенолата мофетил, лефлуноמיד.

Лечение тяжелых обострений АНЦА-СВ проводится согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии. При менее тяжелых обострениях АНЦА-СВ следует возобновить иммуносупрессивную терапию или увеличить ее интенсивность, но без применения циклофосфана (назначение или увеличение дозы кортикостероидов в сочетании с азатиоприном или микофенолата мофетилом, либо без них).

Прогноз АНЦА-СВ всегда серьезен. В отсутствие лечения смертность в течение первого года при поражении почек достигает 90%. Наиболее частыми причинами смерти являются почечная и дыхательная недостаточность, интеркуррентные инфекции. Пятилетняя смертность на фоне стандартной индукционной терапии циклофосфаном и глюкокортикоидами достигает 20%. Неблагоприятными прогностическими факторами являются возраст старше 65 лет, креатинин более 150 ммоль/л, наличие поражения желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, инфаркт, панкреатит), кардиомиопатия, отсутствие ЛОР патологии. Основными факторами, определяющими почечный прогноз, являются степень нарушения функции почек и скорость прогрессирования почечной недостаточности [14]. Биопсия почки так же информативна в отношении прогноза АНЦА-СВ: образование «полулуний» более чем в 80% клубочков и обнаружение фиброза интерстиция связаны с неблагоприятным почечным прогнозом [11].

Традиционно принято считать, что васкулиты относятся к компетенции ревматологов. Однако в реальной клинической практике пациенты с васкулитами, как правило, первоначально обращаются за медицинской помощью к интернистам общего профиля или к представителям других медицинских специальностей, что объясняется чрезвычайным полиморфизмом клинической картины с возможным вовлечением в патологический процесс практически любых органов и систем. В качестве примера приводим клиническое

наблюдение больного Б., 1955 года рождения (61 год), госпитализированного в ГБУ РО «ГКБ №11» 4 августа 2016 года с жалобами на сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, выраженную слабость, утомляемость, снижение аппетита, периодически тошноту, боли в суставах рук и ног, затруднение глотания, деформацию носа, осиплость голоса, выделения из носа геморрагического характера с корками.

Из анамнеза заболевания установлено, что считает себя больным с 2003 года, когда впервые перенес острый бронхит, обострения которого в дальнейшем наблюдались каждые 3-4 года. С 2006 года стал отмечать слабость, повышенную утомляемость, сухой кашель, за медицинской помощью не обращался. В 2010 году появились заложенность и выделения из носа, постепенно начала развиваться деформация носа, затруднение носового дыхания. Лечился самостоятельно (промывал нос солевыми растворами, закапывал сосудосуживающие капли, принимал внутрь синупрет с кратковременным эффектом). С 2013 года появилась осиплость голоса, с 2015 – стали образовываться корки в носу. Наблюдался ЛОР-врачом, назначаемое лечение без эффекта. С 2016 года стали беспокоить боли во всех группах суставов, снижение аппетита, потеря веса. Обследовался амбулаторно, проводился онкопоиск (при рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено, при ирригоскопии – мелкие дивертикулы сигмовидной кишки, при рентгеноскопии желудка – гастрит, дивертикул дуодено-еюнального отдела). В июле 2016 года проходил стационарное лечение в терапевтическом отделении ГБУ РО «ГКБ №10» по поводу обострения хронического бронхита, впервые выявлены протеинурия (0,66 г/л), микрогематурия (5 эритроцитов в поле зрения), анемия (гемоглобин 95 г/л), увеличение СОЭ (66 мм/час), повышение уровня креатинина до 440 мкмоль/л, мочевины до 20,4 ммоль/л. В связи с подозрением на множественную миелому консультирован гематологом, при иммуно-

химическом исследовании белков сыворотки крови и мочи концентрация поликлональных иммуноглобулинов в пределах нормы, выявлены электрофизиологические признаки воспалительной диспротеинемии, маркеры клубочковой протеинурии, патологической секреции не выявлено. При бронхоскопии выявлена картина гнойно-некротического ринита, фибринозно-гнойного ларинготрахеита. При УЗИ органов брюшной полости – конкременты желчного пузыря. Консультирован онкологом, данных за онкопатологию гортани не выявлено. Госпитализирован в нефрологическое отделение ГБУ РО «ГКБ №11» для уточнения диагноза и подбора терапии. Курит по 10-15 сигарет в день, стаж курения 45 лет. Аллергологический анамнез без особенностей.

Объективно при поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, высыпаний нет. Осиплость голоса. Деформация спинки носа. Суставы внешне не изменены. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Астеничного телосложения, рост – 186 см, вес – 79 кг, ИМТ – 22,8 кг/м². В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 70 ударов в минуту, АД 100/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Область почек безболезненна. Дизурии нет. Стул регулярный. Суточный диурез 1,2 л/сут. Отеков нет.

При обследовании выявлены анемия (гемоглобин 81 г/л, эритроциты $3,17 \cdot 10^{12}/л$), ускорение СОЭ (60 мм/час), протеинурия (0,66-0,19 г/л), суточная протеинурия – 0,28 г, повышение уровня креатинина до 383 мкмоль/л, мочевины до 20,8 ммоль/л, мочевой кислоты – 494 мкмоль/л, СРБ положительный, ревматоидный фактор – менее 8, снижение уровня сывороточного железа до 5,5 мкмоль/л. Анализ крови на LE-клетки трижды отрицательный. При УЗИ сердца выявлена дилатация обоих предсердий, умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки, сократимость миокарда левого желудочка не нарушена

(фракция выброса 54%). Митральная регургитация 2 степени. Осмотрен ЛОР-врачом: картина хронического ларингита. Проводился дифференциальный диагноз между хроническим гломерулонефритом с выраженным мочевым синдромом, ХБП 4 стадии, вторичным амилоидозом почек, системным васкулитом (гранулематоз Вегенера). От проведения биопсии слизистой пациент отказался, антинуклеарные антитела и антитела к нативной ДНК отрицательные. Титр АНЦА 1:1280 (референсные значения – титр <1:40).

Дальнейшее обследование в связи с подозрением на гранулематоз Вегенера в сентябре 2016 года проводилось в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, выполнена биопсия слизистой полости носа, выявлена фиброзная ткань с гиалинозом без эпителиальной выстилки. Биопсия почки выявила картину малоиммунного экстракапиллярного гломерулонефрита с полным склерозированием 7 из 19 клубочков, 50% фиброзных полулуний с интерстициальным фиброзом 40% площади паренхимы. Диагноз гранулематоз Вегенера не вызывал сомнений в связи с наличием яркой клинической симптоматики и повышенными титрами АНЦА. Морфологические данные подтвердили диагноз, свидетельствовали о значительной длительности заболевания и не выявили признаков активности почечного васкулита. Таким образом, был сформулирован окончательный клинический диагноз: Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), АНЦА-положительный (АНЦА к протеиназе-3), морфологически верифицированный (биопсия слизистой оболочки носа, биопсия почки), с поражением верхних дыхательных путей (язвенно-некротический ринит, седловидная деформация носа, подскладочный ларингит, ларинготрахеит), почек (фокальный малоиммунный экстракапиллярный гломерулонефрит, клинически быстронарастающая почечная недостаточность), суставов (преходящие артриты, артралгии), стихающее обострение, ХБП С 3 Б, А2. Хронический бронхит, ремиссия. Проведено лечение глюкокортикостероидами,

азатиоприном, бисептолом, аллопуринолом. Консультирован в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, диагноз ГПА подтвержден, констатировано сохранение активности васкулита, в том числе наличие угрожающего жизни поражения гортани и трахеи, тяжелое поражение почек. Рекомендовано усиление иммуносупрессивного лечения – добавить к терапии циклофосфан.

С декабря 2016 года пациент отметил ухудшение самочувствия в виде нарастания общей слабости, осиплости голоса, корок в носу, проходил стационарное лечение в отделении ревматологии ГБУ РО ОКБ, повторно в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. В связи с высоким риском прогрессирования органных поражений продолжена индукционная иммуносупрессивная терапия циклофосфаном и глюкокортикоидами, которую перенес удовлетворительно, отмечена положительная динамика: улучшение общего состояния, уменьшение заложенности носа, одышки, уменьшение выраженности мочевого синдрома, стабилизация функции почек. В настоящее время пациент регулярно лечится в ревматологическом отделении ГБУ РО ГКБ №5, суммарная доза циклофосфамида составила 4,5 г.

Представленный случай иллюстрирует проявления ГПА в виде тяжелого поражения верхних дыхательных путей и почек, диагностика которого была затруднена ввиду редкости заболевания и полиорганности патологии. Многообразие клинических проявлений ГПА и особенности течения заболевания у каждого пациента обусловлены двойственностью воспалительных реакций, патогенетически связанных с АНЦА. С одной стороны, имеет место некротизирующее воспаление преимущественно сосудов мелкого калибра, с другой – гранулематозная воспалительная реакция, которые выражены в различной степени в разных органах и системах организма. Формирование гигантоклеточных некротизирующих гранулем наблюдается преимущественно в ор-

ганах респираторного тракта, а некротизирующий васкулит наиболее «драматично» протекает в почках [15]. У данного пациента заболевание дебютировало с изолированного поражения ЛОР-органов, которое встречается у 90% больных, проявляется упорным насморком, заложенностью в носу, появлением гнойных и геморрагических выделений и корочек, изъязвлениями слизистой оболочки носа, а после перехода патологического процесса на хрящевую и костную ткань – формированием седловидной деформации носа. С переходом язвенно-некротического воспаления на гортань появились дискомфорт в горле, ощущение инородного тела, осиплость голоса. Заболевание оставалось недифференцированным в течении как минимум 6 лет от появления первых симптомов, в то время как, хроническое деструктивное поражение верхних дыхательных путей, поражение гортани или трахеи являются клиническими показаниями для определения АНЦА. При нарастании общих симптомов в виде лихорадки, слабости, снижения массы тела, присоединении артралгий начат онкопоиск, не давший результатов. Вовлечение в патологический процесс почек, проявившееся гематурией, протеинурией, прогрессирующем нарушением их функции, явилось значимым диагностическим признаком ГПА, свидетельствующим о генерализации процесса. Важнейшее значение имело определение АНЦА, высокочувствительных и специфичных для ГПА. Морфологические данные, полученные в результате биопсии слизистой носа и почек, позволили окончательно верифицировать диагноз. Клиническое течение ГПА зависит от времени начала патогенетического лечения. В данном случае поздняя диагностика и позднее назначение циклофосфамида способствовали прогрессированию заболевания с присоединением поражения почек, развитию тяжелой, рецидивирующей формы болезни с персистирующей гранулематозной воспалительной реакцией.

Таким образом, своевременная диагностика гранулематоза с полиангиитом

представляет непростую клиническую задачу для врачей различных специальностей ввиду редкости заболевания и многообразия клинических проявлений. Раннее определение АНЦА повышает частоту диагностики гранулематоза с полиангиитом, биопсия пораженных органов позволяет верифицировать диагноз морфологи-

чески. Только своевременное установление диагноза позволяет, как можно раньше назначить терапию и избежать инвалидизации пациентов.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: отсутствует.

На публикацию данных о пациенте получено его письменное информированное согласие.

Литература

1. Шостак Н.А. Ревматология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Gibelin A., Maldini C., Mahr A. Epidemiology and Etiology of Wegener Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis, Churg-Strauss Syndrome and Goodpasture Syndrome: Vasculitides with Frequent Lung Involvement // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2011. Vol. 32, №3. P. 264-273.
3. Мезгильбаева Д.М., Бакбаев Б.Б., Долгих В.Р. Гранулематозный гингивит при гранулематозе Вегенера (случай из практики) // *Наука и мир*. 2016. Т. 2, №4 (32). С. 106-110.
4. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999.
5. Козловская Н.Л., Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов. Проект Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ANCA-ассоциированных гломерулонефритов (поражение почек при ANCA-ассоциированных васкулитах). М., 2014.
6. Finkelstein J.D., Lee A.S., Hummel A.M., et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis // *American Journal of Medicine*. 2007. Vol. 120, №7. P. 9-14.
7. Stegeman C.A., Tervaert J.W., Sluiter W.J., et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis // *Annals of Internal Medicine*. 1994. Vol. 120, №1. P. 12-17.
8. Тареева И.Е. Нефрология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.
9. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Лечение хронических воспалительных заболеваний кишечника иммуносупрессивными биологическими препаратами // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2009. №1. С. 147-156.

10. Калмыков Е.Л., Садриев О.К. Неспецифический аорто-артериит (болезнь Такаясу) // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015. №4. С. 127-133.
11. Бекетова Т.В. Насонов Е.Л., ред. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты. М., 2015. 46 с.
12. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // *Arthritis and Rheumatology*. 1990. Vol. 33, №8. P. 1135-1136.
13. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М., и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА) // *Научно-практическая ревматология*. 2014. Т. 52, №2. С. 147-158.
14. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort // *Medicine*. 2011. Vol. 90, №1. P. 19-27.
15. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // *Научно-практическая ревматология*. 2012. Т. 50, №6. С. 19-28.

References

1. Shostak NA. *Revmatologija: uchebnoe posobie*. Moscow: GJeOTAR-Media; 2012. (In Russ).
2. Gibelin A, Maldini C, Mahr A. Epidemiology and Etiology of Wegener Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis, Churg-Strauss Syndrome and Goodpasture Syndrome: Vasculitides with Frequent Lung Involvement. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2011; 32(3):264-73.

3. Mezgil'baeva DM, Bakbaev BB, Dolgih VR. Granulomatous gingivitis associated with Wegener's granulomatosis (a case report). *Science and world*. 2016;2(4):106-10. (In Russ).
4. Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. *Vaskulity i vaskulopatii*. Jaroslavl': Verhnjaja Volga; 1999. (In Russ).
5. Kozlovskaja NL, Gordovskaja NB, Korotchaeva JuV. Nauchnoe bshhestvo nefrologov Rossii, Associacija nefrologov. *Proekt Nacional'nyh rekomendacij po diagnostike i lecheniju ANCA-associirovannyh glomerulonefritov (porazhenie pochek pri ANCA-associirovannyh vaskulitah)* Moscow; 2014. (In Russ).
6. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis. *American Journal of Medicine*. 2007;120(7):9-14.
7. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Annals of internal Medicine*. 1994;120(1):12-7.
8. Tareeva IE. *Nefrologija: rukovodstvo dlja vrachej*. Moscow: Medicina; 2000. (In Russ)
9. Shvarc VJa, Nogaller AM. The treatment of the chronic inflammatory diseases of intestine with the use of immunosuppressant biological drugs. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2009;1:147-56. (In Russ)
10. Kalmykov EL, Sadriev OK. Nonspecific aorto- artery (TAKAYASU'S DISEASE) *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2015;4:127-33. (In Russ).
11. Beketova TV, Nasonov EL, ed. *ANCA-associirovannye sistemnye vaskulity*. Moscow; 2015. (In Russ).
12. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis and Rheumatology*. 1990;33(8):1135-6.
13. Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (Rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian register NORMA). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-58. (In Russ).
14. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*. 2011; 90(1):19-27.
15. Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19-28. (In Russ).

Информация об авторах [Authors Info]

Абдурахманова Эльвира Кургулиевна – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Российская Федерация; e-mail: abdurakhmanova.elvira@inbox.ru

Elvira K. Abdurakhmanova – Resident of the Department of Hospital Therapy, RyazSMU, Ryazan, Russian Federation; e-mail: abdurakhmanova.elvira@inbox.ru
SPIN: 7558-4962; ORCID ID: 0000-0003-0700-9967

Трунина Татьяна Павловна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУ РО «Городская клиническая больница №11», кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Российская Федерация; e-mail: trunina_gkb11@mail.ru

Tatiana P. Trunina – Deputy Medical Director of Municipal Clinical Hospital №11, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Outpatient Therapy, RyazSMU, Ryazan, Russian Federation; e-mail: trunina_gkb11@mail.ru
SPIN: 8751-3303; ORCID ID: 0000-0002-2946-201X

Смирнова Елена Амишевна – заведующая отделением ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Российская Федерация (автор ответственный за переписку); e-mail: Smirnova-EA@inbox.ru

Elena A. Smirnova – Head of the Department of Ryazan Regional Cardiology Hospital, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, RyazSMU, Ryazan, Russian Federation (corresponding author); e-mail: Smirnova-EA@inbox.ru
SPIN: 6503-8046; ORCID ID: 0000-0003-0334-6237

Цитировать: Абдурахманова Э.К., Трунина Т.П., Смирнова Е.А. Особенности клинического течения и трудности диагностики гранулематоза с полиангиитом // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №2. С. 285-297.

To cite this article: Abdurakhmanova EK, Trunina TP, Smirnova EA. Peculiarities of clinical course and problems of diagnostics of granulomatosis with polyangiitis. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):285-97.

Поступила / Received: 22.06.2017

Принята в печать / Accepted: 01.06.2018