

Редкие системные васкулиты в клинической практике: трудности диагностики

М.В. Гурижева, А.Р. Нахушева, Э.А. Муханов,
Ф.А. Кучмезова, М.Я. Шабатукова,
Дж.И. Саракеева, Х.К. Шогенов
ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский
государственный университет
им. Х.М. Бербекова», Нальчик

Гранулематоз Вегенера – это мультисистемный, аутоиммунный, некротизирующий васкулит, неизвестной этиологии, поражающий сосуды мелкого калибра. Заболевание считается редким, однако распространенность патологии в европейских странах за последние 30 лет возросла в 4 раза. В России крупные эпидемиологические исследования не проводились. Утвержденной классификации нет.

Ключевые слова: системные васкулиты, гранулематоз Вегенера, ANCA-ассоциированный васкулит.

Rare Systemic Vasculitis in Clinical Practice: Diagnostic Difficulties

M.V. Gurizheva, A.R. Nakhushcheva,
E.A. Muskhanov, F.A. Kuchmezova,
M.Ya. Shabatukova, J.I. Sarakayeva,
Kh.K. Shogenov
Kabardino-Balkarian State University named
after H.M. Berbekov, Nalchik

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly known as Wegener's granulomatosis (WG), is a multi-system autoimmune necrotizing vasculitis, of unknown etiology affecting small-caliber vessels. The disease is considered rare, but the prevalence of pathology in European countries has increased by 4 times in the last 30 years. Large-scale epidemiological studies have not been conducted in Russia. There is no approved classification.

Keywords: systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, ANCA-associated vasculitis.

Актуальность проблемы. Статистические данные свидетельствуют о росте распространенности системных васкулитов (СВ) в последние годы (3–12 случаев на 1 млн человек). По данным различных авторов, за последние 30 лет эти цифры возросли примерно в 4 раза [1–4]. В группу СВ включены болезни, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов (воспаление и некроз стенки артерий и вен различного калибра) с вторичным вовлечением в патологический процесс органов и тканей [5–7].

СВ может быть составной частью другого аутоиммунного заболевания (системной красной волчанки, ревматоидного артрита) или развиваться первично (гранулематозный полиангиит (болезнь Вегенера), синдром Чарга–Стросса и микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, которые являются ANCA-ассоциированными ангиитами [2, 8, 9].

Ранняя диагностика СВ затруднена в связи с неспецифичностью начальных проявлений и множеством схожих с другими системными заболеваниями симптомов. Многочисленные клинические «маски» СВ приводят к частому расхождению диагнозов и требуют проведения непростого дифференциально-диагностического поиска [10–12].

Впервые это заболевание было описано Питером Брайдом в 1897 г., а спустя 34 года Х.Клингер описал 70-летнего врача с распространенным воспалением верхних дыхательных путей, седловидной деформацией носа, гломерулонефритом, а также поражением легких и других органов [7, 13, 14].

В 1936 году патолог Фридрих Вегенер произвел вскрытие 38-летнего мужчины, умершего вследствие почечной недостаточности при наличии длительных лихорадочных состояний. Одновременно умерший имел седловидную деформацию носа, разрушение носовой перегородки и хронический ринит. Гистологически Вегенер выявил особый тип воспаления в сосудах почек и слизистой оболочке носа (некротическое воспаление с гранулемами).

Затем Ф.Вегенер сделал сообщение о трех больных (мужчину 38 лет и двух женщин 33 и 36 лет с 4–7-месячным анамнезом лихорадки, с повышенной скоростью оседания эритроцитов, анемией, ринитом в дебюте заболевания и последующим развитием стоматита, ларингита, фарингита и трахеита) с аналогичными клиническими симптомами и патологоанатомическими изменениями.

В 1954 г. американские врачи G.C. Godman и J. Churg описали еще 22 случая данной болезни и предложили назвать ее гранулематозом Вегенера в честь первого автора, выделившего это заболевание в отдельную нозологическую форму на основании типичных гистологических изменений и особенностях клинической картины (системный некротизирующий васкулит, гранулематозно-некротизирующее воспаление дыхательных путей и некротизирующий гломерулонефрит) [13, 15].

ГВ относится к числу относительно редких заболеваний, однако в последнее время отмечена тенденция к увеличению распространенности. Наблюдается также появление таких ранее не отмечавшихся осложнений, как АА-амилоидоз и раннее развитие атеросклероза. Кроме того, факторами неблагоприятного прогноза, снижающими выживаемость больных, являются осложнения, обусловленные длительным применением базисной терапии: тяжелые инфекции, геморрагический диатез и токсический гепатит, которые являются причинами смерти больных ГВ [15, 16].

Точных данных о распространенности заболевания, как и утвержденной классификации нет. Частота встречаемости во всем мире составляет 1 случай на 20–30 тыс. населения. ГВ встречается в любом возрасте, но чаще в 40–65 лет и очень редко выявляется в детском возрасте [13, 17]. Считается, что заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин. В то же время имеются данные о том, что в европейской популяции ГВ несколько чаще выявляется у мужчин. По данным российских исследователей, ГВ наблюдался в 1,6 раза чаще у женщин, чем у мужчин [18].

Клинические проявления заболевания зависят от локализации, типа и размера кровеносного сосуда. Для классической картины ГВ характерна триада признаков: поражение верхних дыхательных путей, легких и почек. Часто на первый план выступает симптоматика хронического риносинусита, но при этом проводимая противовоспалительная терапия не дает эффекта. Поэтому до уточнения клинического диагноза больные нередко обращаются к специалистам различного профиля. Только у 50% больных ГВ диагностируется в первые 3–6 мес. от начала болезни, а у 7% это заболевание не диагностируется даже в течение 5–16 лет от появления первых клинических симптомов [16].

У подавляющего большинства пациентов в дебюте заболевания развивается полиорганное поражение. В начале заболевания больные чаще жалуются на заложенность носа, носовые кровотечения, гнойно-кровянистые выделения из носа, потерю обоняния, кашель, кровохарканье, одышку, которые не поддаются обычной терапии, а также в легких выявляют единичные или множественные инфильтраты. В тяжелых случаях возможно осложнение в виде деструкции хряща и кровоизлияния в легкие. В анализе крови отмечается: нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный лейкоцитоз без эозинофилии, повышение СОЭ, острофазовых белков, тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемия [15, 16, 19].

Вышеперечисленные лабораторные анализы показывают лишь наличие воспалительного процесса, а клинические симптомы могут часто присутствовать при различных патологиях, в связи с чем, больные длительное время находятся на лечении у оториноларинголога, пульмонолога, хирурга и многих других специалистов. Сложности своевременной диагностики и назначения базисной терапии ведут к гибели больных с ГВ, порой в течение 5–6 мес. [20].

В качестве диагностического теста при болезни Вегенера используют количественную реакцию на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Считается, что именно АНЦА активизируют нейтрофилы, связывают нейтрофилы с эндотелием сосудов и напрямую разрушают ткани. При ГВ АНЦА имеет 90% специфичность и 92% чувствительность. Обычно ГВ ассоциирован с цитоплазматическим типом АНЦА против антигена сериновых протеиназ-3 (PR3-АНЦА), так называемым аутоантигеном Вегенера [21–24].

Дифференциальную диагностику необходимо проводить со следующими нозологиями: синдром Чарга–Стросса, криоглобулинемия, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит, лейкоцитокластический васкулит, системная красная волчанка, полихондрит, синдром Гудпасчера, пневмония, рак легких, абсцесс легких, гемолитико-уремический синдром, гангренозная пиодермия, употребление кокаина, лимфогранулематоз, гломерулонефриты, первичная НК/Т-клеточная лимфома назальной формы (Смертельная Мидлайн Гранулема) [25, 26].

Гранулематоз Вегенера ранее считался заболеванием с неизменно злокачественным течением и очень высокой смертностью пациентов уже в первый год болезни. Смертность у нелеченных пациентов ГВ составляет более 90% случаев. Прогноз болезни кардинально изменился после введения в практику его лечения комбинации глюкокортикоидов и циклофосфана [18, 27]. Базисная терапия увеличила уровень выживаемости сроком до 5 лет от 74% до 79%.

На сегодняшний день широкое применение при лечении СВ нашли созданные генно-инженерными методами цитокиновые рецепторы и их антагонисты [18, 28, 29]. Отдельные наблюдения показывают, что продолжительность жизни больных гранулематозом Вегенера сейчас может составлять до 20 лет и более [18, 30–33]. Это обуславливает необходимость своевременной диагностики заболевания с последующим ранним назначением агрессивной терапии до развития необратимого поражения жизненно важных органов. ГВ необходимо заподозрить у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения [28, 34].

В данной статье приводим одно из **собственных наблюдений**. Больная К., 1975 г.р. Диагноз основной. Системный васкулит. Гранулематоз Вегенера с полиангиитом, ассоциированный с АНЦА (анти-PR-3), тяжелое обострение в октябре 2018 г. (поражение верхних дыхательных путей (левосторонний пристеночный гиперпластический гайморит), легких (кровохарканье, очаги интерстициального поражения обоих легких), почек (изолированный мочевого синдрома), стадия медикаментозной ремиссии. Стероидный синдром Кушинга. Ожирение III ст. (ИМТ – 41,4 кг/м²). Узловой нетоксический зоб I ст.

При поступлении жалобы на одышку при быстрой ходьбе, потливость волосистой части головы.

Анамнез заболевания: в июне 2018 г. перенесла острое респираторное заболевание, после устранения острых катаральных явлений сохранялись заложенность носа, ушей, сухой кашель, повышение температуры тела. В связи с чем обратилась за медицинской помощью. В анализах крови (11.07.18 г.) – гемоглобин – 117 г/л, лейкоциты – 5,7 тыс./мкл, СОЭ – 36 мм/ч, на рентгенограмме придаточных пазух носа – без патологии. На флюорограмме ОГК (11.07.18 г.) – корни легких уплотнены, слева – петрификат. Консультирована пульмонологом – хронический бронхит, субремиссия, дыхательная недостаточность (ДН) I степени, назначено – рингалин по 1 таб. 4 раза в день, бронхо-мунал по 1 капсуле 1 раз в день. При спирометрии (18.07.18 г.) – функция внешнего дыхания в норме.

В конце июля появились красные точечные высыпания в дистальном отделе правой голени, боли, припухлость правого голеностопного сустава, плотный отек правой стопы. Пациентка распенила указанные симптомы как следствие укуса насекомых (муравьев). Через несколько дней на фоне приема антигистаминных средств прошли отек и кожная сыпь, болевой синдром сохранялся. Вскоре присоединились боли в левом голеностопном, межфаланговых, лучезапястных суставах кистей.

В сентябре 2018 г. вновь обратилась к участковому терапевту, затем ревматологу по поводу болей в суставах, скованности по утрам, сухого кашля, потливости, нарастающей одышки, повышения температуры тела (37,4°C).

В анализах: СОЭ – 60 мм/ч, гемоглобин – 99 г/л, лейкоциты – 7,0 тыс./мкл, тромбоциты – 410 тыс./мкл, РФ+, СРБ – 5 мг/л (норма до 5 мг/л). Заподозрен ревматоидный артрит, назначен метипред 8 мг/сут. От приема препарата отказалась через 4 дня в связи с появлением болей в эпигастральной области и сомнениями в правильности диагноза.

При УЗ-исследовании – структурной патологии почек не выявлено, состояние после холецистэктомии, диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, миома матки небольших размеров в сочетании с эндометриозом тела матки II–III ст., *o.nabotti* шейки матки, седловидная форма матки.

6.10.18 г. – консультирована ревматологом, выставлен диагноз ревматоидного артрита, рекомендовано дообследование (АЦЦП, АМЦВ, скрининг АНА), прием НПВП. В ОАК (19.10.18 г.): СОЭ – 65 мм/ч, гемоглобин – 90 г/л, лейкоциты – 6,4 тыс./мкл.

24.10.18 г. госпитализирована в ревматологическое отделение Городской клинической больницы №1. Вечером 26.10.18 г. на фоне нарастающей одышки (ЧДД – 24 в минуту, SpO₂ – 89–90%), субфебрильной лихорадки (37,4–37,8°C) возникло кровохарканье, купированное к 31.10.18 г. Обследована с подозрением на системный васкулит, АНФ – 1:160, АНЦА IgG – 1:160, АТ к миелопероксидазе (МРО), IgG – 1,34 ед/мл (норма <20), АТ к протеиназе 3 (PR3), IgG – 175,09 ед/мл (норма <20).

28.10.18 г. – геморрагическая локализованная сыпь (очаг сыпи размером 1,0×0,8 см) на передней поверхности средней части правой голени.

На рентгенограмме ОГК (27.10.18 г.) – субтотальное интенсивное гомогенное затемнение легочной ткани с двух сторон (преимущественно справа), контуры затемнения нечеткие, выпот в костальных синусах. На КТ (27.10.18 г.) – в обоих легких, преимущественно в центральной зоне, местами субплеврально визуализируются распространенные изменения за счет утолщения перифронховаскулярного и внутридолькового интерстиция с обширными зонами уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и пятнистой консолидации, на фоне которых прослеживаются просветы бронхов и расширенные сосуды. Воздушность паренхимы диффузно снижена. Бронхолегочный рисунок усилен и деформирован. Просвет трахеи, главных, долевых и сегментарных бронхов прослеживается. Свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено. Визуализируются паратрахеальные лимфоузлы размером до 14×10 мм. Органы средостения не смещены. Структуры средостения дифференцированы. Сердце значительно не расширено, следы жидкостного субстрата в карманах перикарда. Диаметр общего ствола легочной артерии – 30 мм.

На МСКТ придаточных пазух носа (2.11.18 г.) – признаки левостороннего пристеночно-гиперпластического гайморита (неравномерное утолщение слизистой оболочки нижних отделов левой верхнечелюстной пазухи до 3 мм), искривления носовой перегородки.

На основании класификационных критериев – воспалительные изменения придаточных пазух носа, изменения в легких при рентгенологическом, КТ-исследовании; изменения в моче (протеинурия 0,32–0,26‰, единичные эритроциты), положительные АНЦА цитоплазматического типа свечения (PR-3 в высоком титре) выставлен диагноз АНЦА-ассоциированного системного васкулита (гранулематоз с полиангиитом).

Выполнена пульс-терапия ГК (метипред 500–500–1000 мг), циклофосфамидом («Эндоксан») 1000 мг. Начат пероральный прием ГК – медрол 10 таб/сут (40 мг/сут), с 8.11.18 – 12 таб/сут (48 мг/сут). В анализах мочи (6.11, 7.11, 9.11.18 г.) – белок 0,1–0,32–0,26‰, однократно эритроциты 5–6 в п/зр.

На фоне терапии достигнута положительная клиническая, рентгенологическая динамика – уменьшилась одышка (ЧДД – 17 в минуту), значительно уменьшились сосудисто-интерстициальные изменения в легких, отмечено повышение пневматизации легочной ткани.

Повторная госпитализация 20.11.18 г., на рентгенограмме ОГК (22.11.18 г.) положительная динамика, легочные поля воздушные, без видимых допол-

нительных теней, признаки гипертензии по малому кругу кровообращения не определяются, легочный рисунок усилен, деформирован в прикорневых зонах, корни легких малоструктурны, уплотнены, синусы свободные, эритроциты – 3,6 млн/мкл, гемоглобин – 108 г/л, лейкоциты – 5,7 тыс./мкл, п – 2%, СОЭ – 14 мм/ч, биохимические показатели в норме, в анализе мочи – без патологического мочевого осадка.

Переносимость циклофосамида (эндоксан 1000 мг, в/в кап. 1 раз в 3 нед) удовлетворительная (последние три инфузии с тошнотой, рвотой, диарей), с целью профилактики нефротоксических эффектов в/в болюсно в дробном режиме вводился препарат «Месна» (0, 4, 8 ч). В декабре 2018 г. начато медленное снижение дозы ГК.

На контрольной КТ органов грудной клетки очаговых, инфильтративных изменений не выявлено, в S6 правого легкого – небольших размеров (до 7 мм в диаметре) неправильной формы участок уплотнения легочной ткани с неровными контурами (участок фиброза), достоверного увеличения внутригрудных лимфоузлов нет.

Последнее (11-е) ведение циклофосамида выполнено 1.08.19 г., суммарная доза – 11 г. Доза метипреда с 5.08.19 г. – 1 3/4 таб/сут. Прибавка массы тела – 15 кг.

Выписывается с рекомендациями: наблюдение ревматолога, терапевта по месту жительства. Ограничение физических нагрузок, исключение контакта с больными инфекционными заболеваниями, контроль ОАК, ОАМ, АлТ, АсТ, билирубина, креатинина 1 раз в 2 нед, определение уровня антител к пероксидазе-3 (АТ к PR-3), проведение рентгеновской денситометрии, прием препаратов:

- Метилпреднизолон («Метипред», «Медрол») 4 мг – по 1 3/4 таб. 1 раз в день, медленное снижение дозы на 1/4 таб. в 2 нед, оставаться на 6 мг (1 1/2 таб)/сут, длительно (до 24 мес.).
- Циклофосфан (Эндокан) 1000 мг (в/в кап.) 1 раз в 6 нед.
- Кардиомагнил 75 мг по 1 таб. 1 раз в день, после еды.
- Эналаприл 5 мг по 1 таб. 2 раза в день.
- Кальций Д3 Никомед форте по 1 таб. 2 раза в день (обед + вечер, во время еды).
- Аквадетрим (Вигантол) по 2 капли 1 раз в день, утром во время завтрака (пить в чайной ложке любой жидкости), октябрь – апрель (контроль уровня витамина Д – 25(ОН)Д₃).
- Фосфоглив по 2 кап 3 раза в день – 2 мес.

Имеются ограничения по трудоустройству, обусловленные регулярным приемом глюкокортикоидов, проведением химиотерапии (нежелательно пребывание в холодном, сыром помещении, многолюдных местах, детских коллективах, лечебных учреждениях).

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует многоликость клинических проявлений ГВ, что затруднило раннюю диагностику. Диагностика этого тяжелого системного васкулита зачастую представляет определенные трудности. Дебют болезни с интоксикационного, суставного и кожного синдромов после перенесенной ОРВИ; повышение СОЭ и утренняя скованность предопределили первичный диагноз ревматоидного артрита. Проведение ряда лабораторных тестов, среди которых PR-3 АНЦА, позволило поставить верный диагноз ГВ.

Благодаря агрессивной тактике удалось предотвратить тяжелые осложнения и летальный исход. На фоне терапии достигнута положительная клиническая, рентгенологическая динамика. В данный момент больная находится на амбулаторном наблюдении, состояние стабильное.

Литература

1. Дайняк Л.Б., Минчин Р. А. Современное состояние вопроса о гранулематозе Вегенера. Вестн. оторинолар. – 1984. – № 2. – С. 45–52. / Dajnyak L.B., Minchin R. A. Sovremennoe sostoyanie voprosa o granulematoze Vegenera. Vestn. otorinol. 1984; 2: 45–52. [in Russian]
2. Allen S.D., Harvey C.J. Imaging of Wegener's granulomatosis. The British Journal of Radiology. 2007; 80: 757–765.
3. Koldingsnes W., Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. Arth Rheum. 2000; 43: 2481–7.
4. Watts R.A., Lane S.E., Koldingsnes W., et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann Rheum Dis. December 2001; 60 (12): 1156–7.
5. Lane S.E., Watts R., Scott D.G.I. Epidemiology of systemic vasculitis. Curr Rheumatol Rep. August 2005; 7: 270–275.
6. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009; 3: 310–7.
7. McDonald T.J. Nasal Manifestations of Wegener's Granulomatosis // Laryngoscope. 1974; 84: 2101–2111.
8. Kallenberg C.G.M. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. Curr Rheumatol Rep. December. 2010; 12 (6): 399–405.
9. Kubal A.A., Perez V.L. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2010; 36: 3: 573–86.
10. Kubaisi B., Abu Samra K., Foster C. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. Intractable Rare Dis Res. 2016 May; 5 (2): 61–9.
11. Takwoingi Y.M., Dempster J.H. Wegener's granulomatosis: an analysis of 33 patients seen over a 10-year period. Clin. Otolaryngol. 2003; 28: 187–194.
12. Weeda LW, Coffey SA. Wegener's Granulomatosis. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. November 2008; 20: 643–649.
13. Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М. Гранулематоз Вегенера (распространенность, причина, диагностика, собственные наблюдения). Новости медицины и фармации. – 2015. – № 530. – С. 63–72. / Krut'ko V.S., Potejko P.I., Khodosh E.M. Granulematoz Vegenera (rasprostranennost', prichina, diagnostika, sobstvennyye nabljudeniya). Novosti meditsiny i farmatsii. – 2015. – № 530. – С. 63–72. [in Russian]
14. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum. 2000; 43: 1021–32.
15. Edmondson S.J., Attaran S., Rosendahl U.P. Complete Resolution of Wegener's Granulomatosis Lung Granuloma After Aortic Root Replacement. Aorta (Stamford). 2016 Feb 1; 4 (1): 25–28. eCollection 2016.
16. Клименко С.В. Гранулематоз Вегенера: клинические особенности современного течения, прогностические факторы, исходы. Автореферат канд. мед. наук. 2006. – 20 с. / Klimenko S.V. Granulematoz Vegenera: klinicheskie osobennosti sovremennogo techeniya, prognosticheskie faktory, iskhody. Avtoreferat kand. med. nauk. 2006. – 20. [in Russian]
17. Erickson V.R., Hwang P.H. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 2007; 15: 3: 170–6.
18. Сигидин Я.И., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии М.: 2009. / Sigidin Ya.I., Lukina G.V. Biologicheskaya terapiya v revmatologii M.: 2009. [in Russian]
19. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Макарянц М.Л. Быстро прогрессирующий нефрит при гранулематозе Вегенера. Br J Rheumatol. – 1996. – № 35. – С. 1150–1153. / Mukhin N.A., Semenkova E.N., Makar'yants M.L. Bystroprogressiruyushchij nefrit pri granulematoze Vegenera. Br J Rheumatol. 1996; 35: 1150–1153. [in Russian]
20. Gottschlich S., Ambrosch P., Kramkowski D., Laudien M., Buchelt T., Gross W.L., Hellmich B. Head and neck manifestations of Wegener's Granulomatosis. Rhinology. 2006; 44: 227–233.
21. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Баранов А.А. и др. Иммунологические методы оценки активности некротизирующих васкулитов (гранулематоз Вегенера и микроскопического полиартериита) с поражением почек. Терапевтический архив. – 1996. – Т. 68. – № 6. – С. 50–52. / Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Baranov A.A. i dr. Immunologicheskie metody otsenki aktivnosti nekrotiziruyushchikh vaskulitov (granulematoz Vegenera i mikroskopicheskogo poliarteriita) s porazheniem pochek. Terapevticheskij arkhiv. 1996; 68: 6: 50–52. [in Russian]
22. Csernok E. A. critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Rheumatology (Oxford). 2002; 41: 11: 1313–1317.
23. Finkelman J.D., Lee A.S., Hummel A.M., et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis. Am J Med. July 2007; 120: 643: 9–14.
24. Kallenberg C.G.M. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. J Autoimmun. February-March 2008; 30: 29–36.
25. Казимирко В.К., Иваницкая Л.Н., Кутовой В.В., Силантьева Т.С. Лечение гранулематозных васкулитов (лекция). Семейная медицина. – 2010. – № 1. – С. 12–18. / Kazimirko V.K., Ivanitskaya L.N., Kutovoj V.V., Silant'eva T.S. Lechenie granulematoznykh vaskulitov (lektsiya). Simejna meditsina. 2010; 1: 12–18. [in Russian]
26. Stone J.H. for the WGET Investigators. Etanercept in Wegener's granulomatosis (WG): Design of a randomized multi-center trial. Clin Exp Immunol. 2000; 120: 133.
27. Kallenberg C.G.M., Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis. Nat Clin Pract Rheumatol. December 2006; 2: 661–670.
28. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гранулематозом Вегенера (утв. Союзом педиатров России 14 февраля 2015 г.). / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s granulematozom Vegenera (utv. Sojyuzom pediatrov Rossii 14 fevralya 2015 g.). [in Russian]
29. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline patient data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. Arthritis Rheum. August 2003; 48 (8): 2299–2309. [Medline].
30. Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.). Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2003. – 507 с. / Nasonova V.A., Nasonov E.L. (red.). Sistemnye vaskulity. V kn.: Ratsional'naya farmakoterapiya revmatischeskikh zabolevaniy: Ruk. dlya praktikuyushchikh vrachej. M.: Litterra, 2003; 507. [in Russian]
31. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач. 2001. – 96 с. / Semenkova E.N. Sistemnye nekrotiziruyushchie vaskulity. M.: Russkij vrach. 2001; 96. [in Russian]
32. Koldingsnes W., Gran J.T., Omdal R., Husby G. Wegener's granulomatosis: long-term follow-up of patients treated with pulse cyclophosphamide. Br J Rheumatol. 1998; 37: 659–64.
33. Stone J.H., Tun W., Hellman D.B. et al. Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. J Rheumatol. 1999; 26: 1134–1139.
34. Ярыгин Н.Е., Горнак К.А. Узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, сочетанные формы системных васкулитов. М.: Медицина, 1970. – 183 с. / Yarygin N.E., Gornak K.A. Uzelkovyj periarteriit, granulematoz Vegenera, sochetannyye formy sistemnykh vaskulitov. M.: Meditsina, 1970; 183 s. [in Russian]

Сведения об авторах

Гурижева Мадина Валериановна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Кучмезова Фатимат Алимовна – студентка медицинского факультета «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова» по специальности «Лечебное дело», Нальчик

Мусханов Эдилхан Алиевич – студент 6 курса педиатрического факультета Астраханского медицинского университета, Астрахань

Нахушева Адана Руслановна – студентка медицинского факультета «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» по специальности «Лечебное дело», Нальчик

Саракаева Джамия Ибрагимовна – студентка медицинского факультета «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова» по специальности «Лечебное дело», Нальчик

Шабатукова Марина Якубовна – студентка медицинского факультета «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова» по специальности «Лечебное дело», Нальчик

Шогенов Хасан Казбекович – студент медицинского факультета «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова» по специальности «Лечебное дело», Нальчик