

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом)

Е.Н.Серебрякова^{1✉}, Д.К.Волосников¹, А.Ю.Пищальников¹, Г.А.Глазырина¹, О.О.Сударева²,
О.С.Негденова²

¹ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск,
Российская Федерация

²ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

✉ул. Воровского, 64, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, 454092. doctor-hit@yandex.ru

Резюме

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом), ГВ – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра и образованием гранулем и наиболее частым вовлечением в патологический процесс верхних дыхательных путей, легких, почек, глаз. В отсутствие лечения заболевание быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу. Неспецифичность симптомов ГВ в начале заболевания и схожесть симптомов ГВ с другими васкулитами, инфекционными и опухолевыми заболеваниями затрудняет постановку диагноза. ГВ возникает с одинаковой частотой у мужчин и женщин, среди детей ГВ чаще регистрируют у девочек подростков. Этиология заболевания неизвестна, ключевым фактором, имеющим значение в патогенез ГВ, являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), выявление АНЦА к протеиназе 3 подтверждает диагноз ГВ при наличии характерной клинической картины. Основа лечения ГВ – высокие дозы глюкокортикостероидов и циклофосфамид, ритуксмаб может быть альтернативой циклофосфамиду. Представленный случай ГВ у девочки подростка демонстрирует сложности диагностики и дифференциального диагноза ГВ в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера; гранулематоз с полиангиитом; дети; подростки; клиника; диагностика; лечение.

Для цитирования: Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Пищальников А.Ю., Глазырина Г.А., Сударева О.О., Негденова О.С. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Трудный пациент. 2021; 19 (4): 39–44. doi: 10.224412 / 2074-1005-2021-4-39-44

Wegener's Granulomatosis (Granulomatosis with Polyangiitis)

Elena N. Serebryakova^{1✉}, Dmitry K. Volosnikov¹, Alexander Yu. Pishchalnikov¹,
Galina A. Glazyrina¹, Olga O. Sudareva², Olga S. Negdenova²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

✉64 Vorovsky str., South Ural State Medical University, Chelyabinsk, 454092 Russian Federation. doctor-hit@yandex.ru

Abstract

Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis, GPA) is a rare autoimmune disease characterized by vasculitis of small and medium-sized vessels, as well as the formation of granulomas and the most frequent involvement of the upper respiratory tract, lungs, kidneys, and eyes in the pathological process. In the absence of treatment, the disease progresses rapidly and is fatal. The non-specificity of GPA symptoms at the onset of the disease, as well as the similarity of GPA symptoms to the symptoms of other vasculitis, infectious and neoplastic diseases, complicate the diagnosis. GPA occurs in men and women with the same frequency; among children, GPA is more often registered in adolescent girls. The etiology of the disease is unknown; antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are a key factor in the pathogenesis of GPA; detection of ANCA targeting proteinase 3 confirms the diagnosis of GPA in the presence of a characteristic clinical picture. The mainstay of GPA treatment are the high doses of glucocorticosteroids and cyclophosphamide; rituximab can be used as an alternative to cyclophosphamide. The presented case of GPA in a teenage girl demonstrates the difficulties of diagnosis and differential diagnosis of GPA in the context of an epidemic of a novel coronavirus infection.

Keywords: Wegener's granulomatosis; granulomatosis with polyangiitis; children; adolescents; clinic, diagnosis, treatment.

For citation: Serebryakova E.N., Volosnikov D.K., Pishchalnikov A.Yu., Glazyrina G.A., Sudareva O.O., Negdenova O.S. Wegener's Granulomatosis (Granulomatosis with Polyangiitis). Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (4): 39–44. doi: 10.224412 / 2074-1005-2021-4-39-44

Обзор литературы

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом) – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра и образованием гранулем. Чаще всего при гранулематозе Вегенера (ГВ) поражаются верхние дыхательные пути, легкие, почки, глаза. В отсутствие лечения заболевание быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу [1–3].

Впервые ГВ был описан в конце 19 века. Характерная клиническая картина ГВ была описана немец-

ким патологом Фридрихом Вегенером (1907–1990). После докладов Ф. Вегенера в 1936 и 1939 гг. о случаях некротизирующего васкулита с гранулематозным воспалением как особой нозологической формы васкулита, данное заболевание стало называться гранулематоз Вегенера. В 2006 г. была обнаружена связь Ф. Вегенера с нацизмом, и было предложено отказаться от термина «гранулематоз Вегенера» в пользу термина «гранулематоз с полиангиитом», который, в целом, в большей степени отражает современный взгляд на сущность данного заболева-

ния. Термин «гранулематоз Вегенера», тем не менее, на сегодняшний день используется наряду с термином «гранулематоз с полиангиитом» [2–6].

Распространенность ГВ в мире четко не определена, по разным данным, он составляет от 24 до 160 случаев на 1000 000 населения. Отмечен рост заболеваемости ГВ начиная с 1980-х гг. со стабилизацией к началу 2000-х гг. Чаще всего ГВ регистрируют в Северной Европе и у лиц североευропейского происхождения. Заболеваемость ГВ в Швеции составляет 9,8:1 000 000, в Финляндии – 9,3:1 000 000, в Великобритании – 11,8:1 000 000, в Польше – 7,7:1 000 000 населения. Распространенность ГВ в США составляет 3–12:100 000 населения. Точных данных о распространенности и заболеваемости ГВ в РФ нет. ГВ с одинаковой частотой поражает лиц мужского и женского пола. Некоторое преобладание мужчин над женщинами имеет место в европейских популяциях, женщины чаще страдают ограниченной формой ГВ. Крайне редко ГВ встречается у японцев и афроамериканцев. Начало ГВ возможно в любом возрасте. Пик заболеваемости ГВ приходится на возраст 35–55 лет. У детей ГВ встречается реже, чем у взрослых, большинство пациентов в детской популяции – девочки подростки. Чаще всего в патологический процесс при ГВ у детей, по данным M.Ludici соавт. (2016), вовлекаются верхние дыхательные пути (82%), почки (65%) и нижние дыхательные пути (61%) [1, 2, 5–8].

Этиология заболевания неизвестна, в качестве вероятных этиологических факторов, способных инициировать аутоиммунный васкулит на фоне генетически детерминированной предрасположенности рассматриваются вирусы и бактерии. В качестве генотипических ассоциаций при ГВ выделены следующие: наличие дефектной аллели гена альфа-1 антитрипсина; полиморфизм CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4), участвующий в активации Т-лимфоцитов; наличие аллели RTRN22*620W, ассоциирующей с положительным статусом ANCA, и связанный с активацией Т-лимфоцитов; наличие аллели DPB1*0401; экспонирование определенных форм рецептора Fcy IIIb на поверхности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Роль микробов и вирусов как пусковых факторов в патогенезе ГВ широко изучается, однако механизм инициации некротизирующего васкулита до конца не ясен. В частности, показано, что носительство золотистого стафилококка ассоциировано с рецидивами ГВ, а профилактическое лечение, направленное против носительства золотистого стафилококка может значительно снизить вероятность рецидива. Факторами риска ГВ считается проживание в северных широтах, занятие сельским хозяйством, прием лекарственных препаратов, загрязнение окружающей среды, контакт с растворителями и кремнеземом [2, 3, 9–11].

В настоящее время ключевым фактором, имеющим значение в патогенезе гранулематоза Вегенера, являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА, ANCA), реагирующие с протеиназой 3 (PR3-ANCA), ферментом, преобладающим в нейтрофилах. АНЦА способны активировать нейтрофилы, увеличивать их адгезию к эндотелию и индуцировать дегрануляцию нейтрофилов с повреждением эндотелия и развитием некротизирующего васкулита [3, 5, 8, 12].

На ранних стадиях заболевания диагностика ГВ может быть затруднена из-за неспецифичности симптомов. Общими жалобами могут быть лихорадка, ночная потливость, усталость, вялость, поте-

ря аппетита. Симптомами ГВ со стороны верхних дыхательных путей могут быть заложенность носа, насморк, корки в носу, носовые кровотечения. Хронический ринит, синусит и отсутствие ответа на традиционное лечение может стать поводом для исключения ГВ. Перфорация носовой перегородки с седловидной деформацией носа является распространенным проявлением ГВ. Серозный средний отит с потерей слуха и стридор также могут быть симптомами ГВ. Легочными проявлениями ГВ могут быть кашель, кровохарканье, одышка, дискомфорт в грудной клетке, легочное кровотечение. Офтальмологическими проявлениями могут быть конъюнктивит, склерит и эписклерит, увеит, васкулит зрительного нерва и окклюзия ретинальной артерии. Изменения со стороны почек характеризуются быстро прогрессирующим гломерулонефритом, поражение почек может протекать малосимптомно или бессимптомно. Изменения со стороны суставов в начальной стадии заболевания зачастую трактуются как ревматоидный артрит, возможны миалгии и артралгии мелких и средних суставов, артрит крупных суставов. Поражение кожи характеризуется образованием гранулем (подкожных узелков), петехий, подногтевых кровоизлияний, некрозов кончиков пальцев, пальпируемой пурпуры и кожных язв, напоминающих пиодермию, [3, 4, 5, 8, 12].

Изменения со стороны периферической нервной системы присоединяются на поздних стадиях болезни, в виде сенсорной полинейропатии, мононеврита, паралича черепных нервов. Сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт и центральная нервная система при гранулематозе Вегенера поражаются нечасто. Возможен васкулит сосудов головного и спинного мозга, с вовлечением сосудов орбиты, зрительного нерва. Для поражения желудочно-кишечного тракта характерны боли в животе, для поражения сердечно-сосудистой системы – кардит, сердечная недостаточность, коронарит, который может стать причиной внезапной смерти [3, 8, 12].

В 1990 г. Американским колледжем Ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) были приняты критерии ГВ, позволяющие включать пациентов в клинические рандомизированные исследования. Наличие двух и более положительных критериев позволяют предполагать ГВ с чувствительностью 88,2% и специфичностью 92%. В качестве критериев было предложено оценивать изменения со стороны полости носа и полости рта (болезненные или безболезненные язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа); изменения со стороны легких (узелки, инфильтраты, полости на рентгенограмме легких); изменения со стороны почек (микрогематурия, эритроцитарные цилиндры в мочевоом осадке); гранулематозное воспаление внутри артериальной стенки или периваскулярно по данным биопсии [2–4].

Согласно консенсусной конференции в Чапел Хилле (Chapel Hill Consensus Conferences, CHCC, USA), предложившей в 2012 г. стандартизованную классификацию некротизирующих системных васкулитов, ГВ относится к группе системных некротизирующих васкулитов мелких сосудов, ассоциированных с АНЦА. В данную группу входит также эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса) и микроскопический полиангиит (при данном типе васкулита при общем сходстве с ГВ внелегочных проявлений, отсутствует, как правило, поражение дыхательных путей). Со-

гласно критериям Chapel Hill, установление диагноза ГВ возможно при наличии гранулематозного воспаления в сосудах мелкого и среднего калибра, вовлекающего дыхательные пути [2, 3, 5].

Международным педиатрическим консорциумом ревматологов, состоящим из Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной организацией по проведению научных исследований в детской ревматологии (PRINTO), Европейским обществом детских ревматологов (PRES) были предложены диагностические критерии ГВ (EULAR/PRINTO/PRES, 2010), включающие в себя следующие группы симптомов:

- 1) гранулематозное воспаление в стенке артерии, в периваскулярной области или экстраваскулярной области согласно патоморфологическим данным;
- 2) хронические гнойные или кровянистые выделения из носа или рецидивирующие носовые кровотечения, перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа, хронический или рецидивирующий синусит;
- 3) субглоточный, трахеальный, или бронхиальный стеноз;
- 4) наличие узелков, полостей или инфильтратов по данным рентгенографии или компьютерной томографии легких;
- 5) выявление антинейтрофильных цитоплазматических антител методами иммунофлуоресценции или иммуноферментного анализа;
- 6) протеинурия (суточная потеря белка более 0,3 г), гематурия (более 5 эритроцитов в поле зрения), снижение скорости клубочковой фильтрации более 50% от нормы, некротизирующий пауцимунный гломерулонефрит. Наличие трех из шести критериев подтверждают ГВ с чувствительностью 93,3% и специфичностью 99,2%. Следует отметить, что при использовании критериев ACR и EULAR/PRINTO/PRES существует вероятность отнести к ГВ случаи микроскопического полиангиита (МПА), учитывая сходство внелегочных проявлений ГВ и МПА [13].

Выделяют две клинические формы ГВ – ограниченный гранулематоз с полиангиитом (отсутствуют признаки заболевания, представляющие непосредственную угрозу жизни, в частности, отсутствует тяжелое поражение почек и легких) и тяжелый гранулематоз с полиангиитом [4, 8].

Рутинные лабораторные тесты при ГВ обычно неспецифичны, в общем анализе крови выявляется нормохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка. В общем анализе мочи возможно выявление микрогематурии и эритроцитарных цилиндров, повышение креатинина и мочевины при развитии почечной недостаточности. Выявление АНЦА может подтвердить диагноз гранулематоза Вегенера в случае длительно сохраняющихся симптомов, характерных для ГВ, в частности, поражения верхних дыхательных путей, однако отсутствие АНЦА не позволяет с высокой вероятностью исключить ГВ. На рентгенограмме легких выявляются узелки, инфильтраты, полости, участки ателектазов. На компьютерной томографии органов дыхания – «матовое стекло» в легких, очаговые тени и инфильтрация, полости, стенозы и утолщения стенок гортани и бронхов, утолщение плевры, лимфаденопатия. Находки при рентгенографии околоносовых пазух не являются специфичными для ГВ, компьютерная томография придаточных пазух имеет аномальную картину у большин-

ства пациентов с ГВ. При поражении почек и кожи возможно проведение биопсии, при которой выявляются признаки лейкоцитокластического васкулита с некротическими изменениями и формированием гранулем. Возможно проведение торакоскопической биопсии легких. Следует отметить, что результаты биопсии могут быть неспецифичными и малоинформативными. Для оценки функции легких может быть использована спирометрия и плевтизмография. Бронхоскопия может быть информативной при поражении трахеобронхиального дерева [4, 8, 12, 13].

ГВ дифференцируют с инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и другими формами васкулитов. В частности, ГВ следует дифференцировать с NK/T-клеточной лимфомой с поражением средней части лица, синдромом Гудпасчера, различными формами гломерулонефрита, злоупотреблением кокаином, саркоидозом, гемолитико-уремическим синдромом, системной красной волчанкой, гистиоцитозом [4, 12].

В лечении тяжелой формы ГВ используют с целью индукции ремиссии циклофосфамид (перорально и внутривенно), в сочетании с высокими дозами глюкокортикостероидов. Побочными эффектами циклофосфамида, связанными с его токсичностью, являются геморрагический цистит, значительное увеличение риска рака мочевого пузыря, бесплодие, цитопения. Ритуксимаб в сочетании с высокими дозами глюкокортикоидов (химерные моноклональные антитела класса G против CD20) является менее токсичной альтернативой циклофосфамида. Возможно проведение плазмафереза при прогрессирующем течении ГВ с поражением почек и уремии. После индукции ремиссии с целью предотвращения рецидивов могут быть использованы ритуксимаб, метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофенолата мофетил. При локализованной форме ГВ с поражением носа и околоносовых пазух для индукции ремиссии может быть использован метотрексат и глюкокортикостероиды с последующим снижением дозы и отменой глюкокортикостероидов и поддерживающей терапией метотрексатом. Важен мониторинг инфекционных осложнений у пациентов с ГВ на фоне проведения иммуносупрессивного лечения. Профилактика пневмоцистной пневмонии осуществляется приемом триметоприма-сульфаметоксазола. Длительный прием глюкокортикостероидов требует контроля минеральной плотности костей и профилактики остеопороза. Хирургическое лечение может быть использовано с целью коррекции седловидной деформации носа, устранения стенозов трахеобронхиального дерева, устранения синехиальной обструкции полости носа, непроходимости носослезных каналов и евстахиевой трубы, срочной декомпрессии орбиты при сдавлении зрительного нерва. Трансплантация почки может быть вариантом лечения пациентов с ГВ с терминальной стадией почечной недостаточности [3, 8, 12, 14–16].

До применения циклофосфамида и глюкокортикостероидов в лечении ГВ смертность от ГВ была высокой, двухлетняя выживаемость составляла менее 10%, а средняя выживаемость – 5 мес., причиной смерти обычно были почечная недостаточность и/или дыхательная недостаточность. В настоящее время пятилетняя выживаемость при ГВ приближается к 80%. Агрессивная терапия ГВ позволяет восстановить функцию почек у части пациентов с ГВ. Риском рецидива ГВ считается персистенция АНЦА у пациентов с ГВ после индукции ремиссии. Наибо-

Рис. 1. Некрозы в области левой стопы при объективном осмотре пациентки Р.
Fig. 1. Necrosis in the left foot observed during an objective examination of patient R.



лее частым отсроченным осложнением является хроническая почечная недостаточность, хроническая легочная дисфункция, потеря слуха, слепота. Поражение почек и возраст старше 65 лет ассоциируется с худшим прогнозом в отношении выживаемости. Связанная с лечением иммуносупрессия у пациентов с ГВ способствует увеличению заболеваемости различными видами рака в 1,6–2,4 раза, чем в популяции в целом, что требует тщательного наблюдения с целью своевременного выявления и лечения злокачественного новообразования на ранней стадии. Тщательный контроль токсичности препаратов, используемых в настоящее время в лечении ГВ, позволяет сохранять качество жизни пациентов с ГВ и увеличивать продолжительность ремиссии [3, 12, 15].

Описание случая гранулематоза Вегенера у девочки подростка

Ниже представлено описание случая ГВ у девочки подростка, находившейся под нашим наблюдением, поступившей в детское кардиологическое отделение Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ) в январе 2021 г.

Пациентка Р., 14 лет, проживающая в горнозаводской зоне Челябинской области, поступила в ЧОДКБ с жалобами на слабость, насморк, периодически возникающую заложенность носа, кашель, боли в коленных суставах. Считает себя больной с осени 2020 года, когда появилась утомляемость, боли в коленных суставах. В декабре 2020 г. у Р. имело место повышение температуры тела до 38,5° С после переохлаждения, Р. обратилась к участковому педиатру, была назначена противовирусная терапия (ингавирин), а через несколько дней – антибактериальная терапия (амоксциллин), положительного эффекта назначенная терапия не имела, при обследовании на рентгенограмме легких были выявлены признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии, анемия средней степени тяжести, протеинурия и гематурия по лабораторным данным. Р. была госпитализирована в стационар по месту жительства, получала повторные курсы антибактериальной терапии парентерально внутривенно (цефотаксим, меропенем) и перорально (азитромицин, левофлоксацин). На фоне проводимой антибактериальной терапии в течение 10 сут., по данным компьютерной томографии грудной клетки, в легких имеют место полости (вероятно, деструкция), консолидация в

Рис. 2. Некроз области третьего пястно-фалангового сустава правой кисти при объективном осмотре Р.
Fig. 2. Necrosis in the area of the third metacarpophalangeal joint of the right hand observed during an objective examination of patient R.



верхней доле правого легкого, перибронхиальное уплотнение легочной ткани, лимфаденопатия средостения и корней легких, «матовое стекло» с поражением 28% паренхимы легких, что было расценено как вирусная пневмония, в том числе, вероятно, ассоциированная с COVID-19. Исследование методом ПЦР мазков из носа и зева на COVID-19 было отрицательным, реакция на IgM к COVID-19 положительная.

Учитывая положительный результат исследования на IgM к COVID-19, данные компьютерной томографии грудной клетки и эпидемиологические данные по контакту Р. с бабушкой, у которой был установлен диагноз коронавирусной пневмонии, . госпитализирована в ковидный госпиталь, где находилась на лечении в течение 14 сут. с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, тяжелое течение, мультисистемный воспалительный синдром, вторичный васкулит, буллезно-некротическая форма, нефрит, гипохромная анемия тяжелой степени. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, осложненная деструкцией легочной паренхимы». При обследовании в ковидном госпитале в лабораторных данных анемия тяжелой степени (Hb – 69 г/л), умеренный лейкоцитоз (15,7×10⁹/л), ускоренное СОЭ (48 мм/ч), увеличение концентрации С-реактивного белка (123 мг/л), прокальцитонинный тест (0,52 нг/мл), ферритин (574 мкг/л), Д-димер (более 3000 нг/мл), гипопропротеинемия. Лабораторных данных за сифилис, гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию не обнаружены. АНЦА IgA в титре менее <1:40 (норма). Обнаружена ДНК к вирусам герпеса 1 и 2-го типа методом ПЦР в мазке из зева, при анализе мокроты методом ПЦР – ДНК микобактерий туберкулеза не обнаружено. По данным компьютерной томографии грудной клетки, в легких множественные полости с четкими контурами от 15 до 46 мм с элементами распада внутри (увеличение области поражения в динамике). Данных за пневмонию, вызванную вирусом COVID-19, не выявлено. Р. получала антибактериальную (левофлоксацин, меропенем, линезолид), противогрибковую (флуконазол), противовирусную терапию (умифеновир, интерферон-альфа), дексаметазон, метипред, внутривенный иммуноглобулин, пентоксифиллин, ацетилцистеин. Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне проводимого лечения, Р. госпитализирована в детское кардиологическое отделение ЧОДКБ.

Из анамнеза жизни Р. известно, что Р. родилась в срок, росла и развивалась в соответствии с возрастом, из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей. Привита по возрасту. Мать и отец Р. страдают псориазом, отец Р. состоял на диспансерном учете у фтизиатра по поводу туберкулеза легких (в 2000 г. с диспансерного учета снят). Р. имеет родного брата 10 лет, брат здоров.

При поступлении в детское кардиологическое отделение ЧОДКБ состояние Р. расценивается как тяжелое. Обращают на себя внимание некрозы, покрытые геморрагической корочкой в области стоп (рис. 1), разгибательных поверхностей локтевых суставов, пястно-фаланговых суставов (рис. 2), некрозы, покрытые геморрагической корочкой, признаки артрита левого коленного и голеностопного суставов. На 8-е сутки госпитализации эпизод кишечного кровотечения, по поводу которого Р. находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение суток, кровотечение купировано.

По лабораторным данным в детском кардиологическом отделении ЧОДКБ в повторных исследованиях анемия средней степени тяжести, умеренный лейкоцитоз со сдвигом нейтрофильной формулы влево, ускоренная СОЭ, гематурия, протеинурия, уровень мочевины и креатинина в пределах возрастной нормы, гиперфибриногенемия, увеличение активности протеина С, гиперферритинемия, увеличение концентрации Д-димера (более 6000 нг/мл). Антитела к циклическому цитруллинному пептиду 7,0 ЕД/мл, результат теста на волчаночный антикоагулянт – отрицательный, антитела в нативной ДНК и к кардиолипинам не обнаружены, результат анализа на ревматоидный фактор – в пределах нормы, результат на антинуклеарный фактор – отрицательный, антиген HLA-B 27 не обнаружен. Обнаружены АНЦА к протеиназе 3 в титре более 200 ЕД/мл (норма 0–20 ЕД/мл), АНЦА к миелопероксидазе в титре менее 1,5 ЕД/мл (норма 0–20 ЕД/мл).

При доплерографическом исследовании сосудов почек нарушения кровотока не обнаружено, выявлена реномегалия и синовит коленных и голеностопных суставов по данным ультразвукового исследования. Компьютерная томография придаточных пазух носа выявила утолщение слизистой оболочки, признаки воспалительных изменений ячеек решетчатой кости с обеих сторон, локальное утолщение слизистой основной пазухи справа, на компьютерных томограммах грудной клетки множественные перибронхиальные полостные образования обоих легких (вероятно, полости деструкции), множественные сливные перибронхиальные зоны уплотнения легочной ткани с обеих сторон, образования нижней доли правого легкого и нижней доли левого легкого. Выявлен эписклерит обоих глаз по данным офтальмоскопии, признаки ринита по данным риноскопии.

На основании полученных данных установлен диагноз «Системный некротизирующий васкулит, гранулематоз Вегенера, с поражением легких, почек, кожи, глаз, верхних дыхательных путей. Активная стадия, высокой степени активности».

Р. получила следующее лечение: системные глюкокортикостероиды перорально и внутривенно, циклофосфамид, низкомолекулярный гепарин подкожно, алпростадил внутривенно, внутривенный иммуноглобулин, антибактериальную (цефтриаксон, меропенем, бисептол), противогрибковую терапию (флуконазол, каспофунгин), ингибиторы про-

тонной помпы. Р. была проведена трансфузия эритроцитарной массы по поводу нарастания тяжести анемии.

Учитывая тяжелую форму ГВ и высокую степень активности, высокий риск развития осложнений, Р. на 20-е сутки госпитализации в ЧОДКБ была переведена для дальнейшего лечения в Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей (г. Москва).

Особенностью представленного случая ГВ у девочки подростка является быстрое прогрессирование заболевания, развитие тяжелой формы ГВ с высокой степенью активности. Диагноз ГВ был поставлен Р. в среднем через 1,5 мес. после обращения за медицинской помощью по поводу симптомов ГВ, с этого момента начато лечение циклофосфамидом и высокими дозами глюкокортикостероидов. Неспецифичность симптомов ГВ и эпидемия новой коронавирусной инфекции, схожесть ряда симптомов ГВ и коронавирусной инфекции, выявление, по данным компьютерной томографии, в легких «матового стекла», положительной реакции на IgM к COVID-19 у Р. при обследовании стали основанием для госпитализации Р. в ковидный госпиталь, что отсрочило постановку диагноза и начала лечения ГВ у Р. в среднем на 2 нед.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Germán Sánchez-Díaz, Francisco Escobar, Ana Villaverde-Hueso, Manuel Posada de la Paz, Verónica Alonso-Ferreira Temporal and Cartographic Analyses of the Distribution within Spain of Mortality Due to Granulomatosis with Polyangiitis (1984–2016). *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr; 16 (8): 1388.
- Ходош Э.М., Крутько В.С., Ефремова О.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты: многосторонний взгляд на проблему (обзор литературы). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2017; 19 (268): 40–53. [Hodosh E.M., Krut'ko V.S., Efremova O.A. Granulematoz s poliangiitom (Vegenera) i sistemye vaskulity: mnogostoronnij vzglyad na problemu [obzor literatury]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. 2017; 19 (268): 40–53. (in Russian)]
- Лаврищева Ю.В., Калединова Я.С., Яковенко А.А., Артемьев И.А. Тяжелое течение быстропрогрессирующего гломерулонефрита у пациентки с АНЦА-системным васкулитом: обзор литературы и клинический случай. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (3): 55–62. [Hodosh E.M., Krut'ko V.S., Efremova O.A. Granulematoz s poliangiitom (Vegenera) i sistemye vaskulity: mnogostoronnij vzglyad na problemu [obzor literatury]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. 2017; 19 (268): 40–53. (in Russian)]
- Боровой В.Н., Лис Е.С. Клинический случай с летальным исходом: гранулематоз Вегенера, генерализованная форма. *Смоленский медицинский альманах*. 2020; 3: 245–249. [Borovoj V.N., Lis E.S. Klinicheskij sluchaj s letal'nym iskhodom: granulematoz Vegenera, generalizovannaya forma. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2020; 3: 245–249. (in Russian)]
- Бурлукцкая А.В., Савельева Н.В., Таран Н.С. ANCA-ассоциированный васкулит у подростка 14 лет: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27 (5): 184–194. [Burluckaya A.V., Savel'eva N.V., Taran N.S. ANCA-associirovannyj vaskulit u podrostka 14 let: klinicheskij sluchaj. *Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik*. 2020; 27 (5): 184–194. (in Russian)]
- Jennette J.C. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin Exp Immunol*. 2011 May; 164 (Suppl 1): 7–10.
- Michele Iudici, Pierre Quartier, Benjamin Terrier, Luc Mouthon, Loïc Guillevin, Xavier Puéchal Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 141. Published online 2016 Oct 22.

8. Войцеховский В.В., Погребная М.В., Гоборов Н.Д., Фомина О.П., Горячева С.А. Клиническое наблюдение пациентки с гранулематозом Вегенера. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017; 66: 89–97. [Vojcekhovskij V.V., Pogrebnaya M.V., Goborov N.D., Fomina O.P., Goryacheva S.A. Klinicheskoe nablyudenie pacientki s granulematozom Vegenera. Byulleten' Fiziologii i Patologii Dyhaniya. 2017; 66: 89–97. (in Russian)]
9. Lisa K. Stamp, Peter T. Chapman, Janine Francis, Lutz Beckert, Christopher Frampton, Richard A. Watts, John L. O'Donnell Association between environmental exposures and granulomatosis with polyangiitis in Canterbury, New Zealand. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 333.
10. Fiona A Pearce, Peter C Lanyon, Richard A Watts, Matthew J Grainge, Abhishek Abhishek, Richard B Hubbard Novel insights into the aetiology of granulomatosis with polyangiitis—a case-control study using the Clinical Practice Research Datalink Rheumatology (Oxford) 2018 Jun; 57(6): 1002–1010.
11. Peter Lamprecht, Anja Kerstein, Sebastian Klapa, Susanne Schinke, Christian M. Karsten, Xinhua Yu, Marc Ehlers, Jörg T. Epplen, Konstanze Holl-Ullrich, Thorsten Wiech, Kathrin Kalies, Tanja Lange, Martin Laudien, Tamas Laskay, Timo Gemoll, Udo Schumacher, Sebastian Ullrich, Hauke Busch, Saleh Ibrahim, Nicole Fischer, Katrin Hasselbacher, Ralph Pries, Frank Petersen, Gesche Weppner, Rudolf Manz, Jens Y. Humrich, Relana Nieberding, Gabriela Riemekasten, Antje Müller Pathogenetic and Clinical Aspects of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitides. Front Immunol. 2018; 9: 680.
12. Гурижева М.В., Нахушева А.Р., Муханов Э.А., Кучмезова Ф.А., Шабатукова М.Я., Саракеева Дж.И., Шогенов Х.К. Редкие системные васкулиты в клинической практике: трудности диагностики. Трудный пациент. 2019; 17 (11–12): 36–40. [Gurizheva M.V., Nahusheva A.R., Muskanov E.A., Kuchmezova F.A., Shabatukova M.YA., Sarakaeva Dzh.I., Shogenov H.K. Redkie sistemnye vaskulity v klinicheskoy praktike: trudnosti diagnostiki. Trudnyj Pacient. 2019; 17: 11–12: 36–40. (in Russian)]
13. Giovanni Filocamo, Sofia Torreggiani, Carlo Agostoni, Susanna Esposito Lung involvement in childhood onset granulomatosis with polyangiitis. Pediatr Rheumatol Online J. 2017; 15: 28.
14. Шейх Ж.В., Дунаев А.П., Дребушевский Н.С., Башков А.Н., Попов М.В. Компьютерная томография в диагностике поражений легких при гранулематозе Вегенера. Лучевая диагностика и терапия. 2017; 3 (8): 114–115. [Sheikh Zh.V., Dunaev A.P., Drebushvskij N.S., Bashkov A.N., Popov M.V. Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike porazhenij legkikh pri granulematoze Vegenera. Luchevaya diagnostika i terapiya. 2017; 3 (8): 114–115. (in Russian)]
15. Верещагина О.Е., Карпищенко С.А., Теплова Е.О. Синехиальная обструкция полости носа как проявление гранулематоза с полиангиитом: клиническое наблюдение. Русский медицинский журнал. 2020; 28 (4): 34–36. [Vereshchagina O.E., Karpishchenko S.A., Teplova E.O. Sinekhial'naya obstrukciya polosti nosa kak proyavlenie granulematoza s poliangiitom: klinicheskoe nablyudenie. Russkij Medicinskij Zhurnal. 2020; 28 (4) 34–36. (in Russian)]
16. Постникова Г.А., Симонова О.В., Черемисинов О.В. Успешный опыт лечения терминальной почечной недостаточности у больной гранулематозом Вегенера. Трудный пациент. 2016; 14 (4–5): 38–41. [Postnikova G.A., Simonova O.V., Cheremisimov O.V. Uspeshnyj opyt lecheniya terminal'noj pochechnoj nedostatochnosti u bol'noj granulematozom Vegenera. Trudnyj pacient. 2016; 14 (4–5): 38–41. (in Russian)]

Информация об авторах / About the authors

Серебрякова Елена Николаевна – д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Волосников Дмитрий Кириллович – д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Пищальников Александр Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Глазырина Галина Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Сударева Ольга Олеговна – к.м.н., заведующая детским кардиологическим отделением ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Негденова Ольга Сергеевна – врач детского кардиологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Elena N. Serebryakova – D.Sc. in medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Dmitry K. Volosnikov – D.Sc. in medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Alexander Yu. Pishchalnikov – D.Sc. in medicine, Professor, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Galina A. Glazyrina – Ph.D. in medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Olga O. Sudareva – Ph.D. in medicine, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Olga S. Negdenova – Physician at the Pediatric Cardiology Department of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 26.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.07.2021