

ПАТОЛОГИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ДЕБЮТЕ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Колесникова С. Н.¹, Меркулова Е. П.², Кобахидзе А. Г.²

*¹Учреждение здравоохранения «11-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Гранулематоз Вегенера — редкое аутоиммунное заболевание с полиорганными поражениями в виде системного некротизирующего васкулита с гранулематозным воспалением дыхательных путей, уха и почек. Диагностика заболевания затруднена, требует анализа клинической картины, морфологических изменений биопсийного материала, неоднократного определения х-антинейтрофильных цитоплазматических антител. В статье описаны начальные клинические проявления гранулематоза с полиангиитом в виде патологии верхних дыхательных путей, проанализированы особенности клинико-лабораторных проявлений трудно диагностированной патологии.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз Вегенера, экссудативный средний отит, синусит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Введение. Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, — редкое заболевание из группы системных АНЦА-ассоциированных васкулитов, характеризующееся гранулематозным воспалением и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, вену-

лы, артериолы, артерии), поражающее в основном верхние и нижние дыхательные пути, а также почки.

Первое наблюдение заболевания относится к 1897 г. и принадлежит П. Макбрайду. В 1931 г. Г. Клиnger описал 70-летнего врача, страдающего артритом, экзофтальмом, воспа-

лением верхних дыхательных путей, приведшим к седловидной деформации носа, гломерулонефриту и поражению легких. В то же время Клиндер рассматривал приведенное им клиническое наблюдение как разновидность узелкового периартериита, а не как отдельное заболевание. В 1936 г. Ф. Вегенер опубликовал результаты клинических и гистологических исследований трех пациентов с аналогичными симптомами и признаками. Была выделена самостоятельная форма заболевания, которое стали называть его именем. В 1954 г. Г. Гудман и Дж. Чарг выделили триаду патологических признаков гранулематоза Вегенера, характеризующих заболевание и включающих: системный некротизирующий васкулит, некротизирующее гранулематозное воспаление дыхательных путей и некротизирующий гломерулонефрит.

До сих пор нет точных данных о распространенности заболевания. Частота встречаемости во всем мире составляет один случай на 20–30 населения. Дебют может возникать в любом возрасте (возрастной диапазон колеблется от 5 до 90 лет), примерно в 15 % случаев начинается до 20 лет. Средний возраст 25–45 лет. По одним источникам ГПА одинаково поражает мужчин и женщин, по другим — соотношение женщин и у мужчин 1,5:1,0. Заболевание более распространено среди представителей европеоидной расы (97 %) и редко встречается у лиц негроидной расы (2 %) [1, 2]. Генез заболевания, как и большинства первичных системных васкулитов, неизвестен. Вероятнее всего мультифакторная природа обсуждаемой патологии: в результате сочетанного воздействия нескольких факторов в условиях неблагоприятного гормонального фона и возможной генетической предрасположенности. Не исключается этиологическая роль хронической инфекции (парвовирусы, цитомегаловирусы), инфицированности слизистой оболочки полости носа *Staphylococcus aureus* [2].

80-е гг. XX в. отмечены достижениями в понимании патогенеза системных васкулитов в виде поражения сосудов мелкого калибра. J. Savige и соавт. сообщили о выявлении антител, реагирующих с человеческими нейтрофилами (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА), у пациентов с некротизирующими гломерулонефритами [4, 5]. Методом непрямой иммунофлюоресценции при исследовании фиксированных спиртом человеческих нейтрофилов были выявлены три типа свечения: цитоплазматический (цАНЦА),

перинуклеарный (пАНЦА) и гомогенный (аАНЦА). Первые антитела оказались специфичными в отношении протеиназы-3, вторые — миелопероксидазы. Гомогенное свечение характеризует так называемые атипичные АНЦА, их значение остается неясным до настоящего времени [4]. Обнаружение антител IgA к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) у большинства больных с ГПА подтверждает значение гуморального аутоиммунного ответа. ГПА обычно ассоциируется с выявлением диффузного окрашивания цитоплазматических (ц) АНЦА (цАНЦА). В качестве антигенов АНЦА при ГПА выступает сериновая протеиназа-3 (ПР3 — цАНЦА). Также в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов входят микроскопический полиангиит (полиартериит) и синдром Черджа — Стросса, при которых преимущественно выявляются перинуклеарные (п) АНЦА или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА). Патогенетическая роль ПР3-цАНЦА при ГПА подтверждается выявлением у 80–90 % пациентов с ГПА в активной фазе заболевания [4]. При развитии заболевания происходит экспрессия на мембране нейтрофилов цитоплазматических ферментов, которые становятся доступными для взаимодействия с АНЦА. Это приводит к активации нейтрофилов, продукции ими активных кислородных радикалов и лизосомальных ферментов. Все это повреждает сосудистую стенку, индуцирует лизис клеток эндотелия. Кроме того, АНЦА взаимодействуют непосредственно с эндотелиальными клетками, которые также содержат протеиназу-3, как и нейтрофилы. При активации эндотелия цитокинами (интерлейкином-1, фактором некроза опухоли, γ -интерфероном) на его мембране экспрессируется протеиназа-3, с ней связываются АНЦА. В результате эндотелий повреждается, на его поверхности появляются молекулы адгезии (E-селектин, молекула адгезии-1), которые вызывают прилипание нейтрофилов и лимфоцитов к эндотелию и способствуют проникновению их в ткани.

Данные исследования *in vitro* подтвердили роль комплемента при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах и предполагается вовлечение АНЦА в активацию нейтрофилов и повреждение эндотелия. В целом указанные процессы ведут к развитию некротического васкулита [4, 5]. Экспериментальные исследования *in vivo* [2, 4] позволили установить, что МПО-АНЦА индуцируют развитие некротического гломерулонефрита и геморрагического капиллярита. В формировании повреждения

принимают участие нейтрофилы и система комплемента. Для большинства аутоиммунных заболеваний характерна генетическая предрасположенность в сочетании с инициирующим фактором. Иммуногенетическим маркером ГПА являются антигены HLA B7, B8, DR2, DQw7. Предполагается возможность связи начала болезни с воздействием инфекционного агента. Показано более тяжелое течение ГПА у пациентов с носительством золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений [4, 5]. Суперантигены, производные золотистого стафилококка, могут активировать популяции Т-клеток, включая аутореактивные клоны. Кроме того, катионные протеины стафилококка, такие как кислая фосфатаза, могут действовать как имплантированные антигены на гломерулярном эпителии, индуцируя развитие гломерулонефрита [4, 5]. Замечено также, что чаще болеют ГПА люди, родившиеся в средних и северных широтах. Другие факторы, предрасполагающие к ГПА, включают: интоксикацию химическими веществами, длительный прием лекарственных веществ, особенно антибиотиков, воздействие органических растворителей и др.

Патоморфологическая картина характеризуется некротическим васкулитом сосудов среднего и мелкого калибра и образованием полиморфно-клеточных гранул с наличием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова – Ланханса.

Клинические проявления поражения верхних дыхательных путей и ЛОР органов наблюдается у 90 % пациентов и проявляется упорным ринитом с гнойно-геморрагическим отделяемым, синуситами, образованием язв слизистой оболочки носа. Данные симптомы обусловлены появлением гранулематозных разрастаний с склонностью к изъязвлениям в полости носа и носоглотке. Поражаются носовая перегородка и твердое небо. При поражении хрящей носа носовая перегородка подвергается деструкции с последующей седловидной деформацией носа. При длительном течении заболевания (месяцы) возможно развитие деструкции костей носа и околоносовых пазух. Кондуктивная потеря слуха при ГПА свидетельствует о поражении среднего уха, часто сопровождающемся серозным средним отитом, и возможной деструкцией височных костей. Гранулематозное воспаление среднего уха может также сдавливать седьмую пару черепно-мозговых нервов, с развитием пареза лицевого нерва. Нейросенсорная потеря слуха

развивается вследствие поражения внутреннего уха и может ассоциироваться с вестибулярной дисфункцией (проявляющейся тошнотой, головокружением, звоном в ушах). Часто при ГПА отмечается «смешанная» тугоухость, являющаяся результатом кондуктивной и нейросенсорной потери слуха. В 23 % случаев возможно развитие подскладковой гранулемы гортани и трахеи с формированием стеноза дыхательных путей. У пациентов отмечается огрубение голоса, инспираторная одышка, стридор. Среди изменений со стороны других органов и систем достаточно часто (28–58 %) встречается поражение органа зрения в виде конъюнктивита, склерита, эписклерита, переднего увеита, обструкции носослезного канала, гранулематоза орбиты с развитием экзофтальма, ограничением подвижности глазного яблока, кератитом, хемозом и отеком диска зрительного нерва, заканчиваясь его атрофией и слепотой. Кожные проявления включают пальпируемую пурпуру, подкожные узлы, язвы, папулы, везикулы. 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.

Поражение легких развивается у 3/4 больных, проявляется формированием инфильтратов, которые могут распадаться и образовывать полости. Больных беспокоит кашель, кровохарканье. Иногда наблюдается плеврит. Поражение почек заключается в развитии гломерулонефрита и проявляется протеинурией, гематурией, нарушением функциональной способности почек. Гломерулонефрит может принимать злокачественное (быстро прогрессирующее) течение. Поражение миокарда, коронарных артерий, желудочно-кишечного тракта, лимфаденопатия малохарактерны.

Начало заболевания может быть подострым (с развитием клинической симптоматики в течение нескольких недель) или первично-хроническим. Поражение верхних дыхательных путей, выявляемое у 90 % больных с ГПА, часто является первым и в течение длительного времени единственным проявлением заболевания, наряду с общими воспалительными симптомами (лихорадка, похудание, ускоренное СОЭ).

Ранняя диагностика ГПА представляет непростую клиническую задачу и требует

тщательного обследования пациента с использованием современных методов исследования для выявления патогномичных симптомов. Необходим целенаправленный поиск поражения дыхательных путей с проведением компьютерной томографии околоносовых 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, 3].

При лабораторном исследовании в активном периоде заболевания выявляются неспецифические признаки: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ, положительный ревматоидный фактор, С-реактивный белок [2, 3]. В клиническом анализе мочи: гематурия, эритроцитарные цилиндры, протеинурия. Наряду с мочевым синдромом нарастают азотемические показатели и прогрессивно снижается скорость клубочковой фильтрации. Определение цАНЦА в качестве скринингового теста позволяет ускорить диагностику ГПА, особенно на ранней стадии, у пациентов с лимитированной и атипичной формами заболевания. Антитела со специфичностью к протеиназе-3 и в меньшей степени к миелопероксидазе при непрямой иммунофлюоресценции, дающие цитоплазматический тип свечения, высокочувствительны и специфичны для ГПА (> 90 %). Вместе с тем было бы ошибкой ставить знак равенства между положительным тестом на АНЦА и диагнозом ГПА. АНЦА могут выявляться не только при васкулитах, а также в сыворотке больных с язвенным колитом и болезнью Крона, с бактериальным эндокардитом, ре-

цидивирующим полихондритом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

Важными инструментальными методами диагностики являются компьютерная томография органов грудной клетки и околоносовых пазух. В легких определяются одно- и двусторонние инфильтраты — участки затемнения легочной ткани, не имеющие четких границ, склонные к деструкции с образованием полостей, что приводит к кровохарканию 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. Но не всегда результаты гистологического исследования верхних дыхательных путей позволяют в 100 % случаев поставить диагноз ГПА. В 50 % случаев выявляется неспецифическое острое или хроническое воспаление. Поскольку только в 15 % случаев выявляется полная патологическая триада: гранулематозное воспаление, васкулит и некроз. Только при наличии этой патологической триады гистолог может выставить диагноз ГПА на основании биопсии верхних дыхательных путей.

Таким образом, обобщая данные, необходимо привести классификационные критерии ГПА, разработанные в 1990 г. Американской коллегией ревматологов (Leavitt R. Y., Fauci A. S., Blach D. A. и соавт.) [12], представлены в таблице.

Таблица — Диагностические критерии гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера)

Критерий	Определение
1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта. Гнойные или кровянистые выделения из полости носа
2. Изменения при рентгенографическом исследовании легких	Узелки, инфильтраты или полости
3. Изменения мочи	Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространствах

Два критерия и более подтверждают диагноз гранулематоза Вегенера. Решающую роль в диагностике заболевания может играть биопсия. При отсутствии результатов биопсии к диагностическим критериям предлагается относить дополнительный признак — кровохарканье.

Большинство авторов выделяют две формы — локализованную и генерализованную. Локализованная форма представляет собой изолированное поражение верхних дыхательных путей, органа слуха и органа зрения. При генерализованной форме имеют место лихорадка различной выраженности, ознобы и поты, суставно-мышечные боли, полиморфные сыпи и геморрагии, надсадный приступообразный кашель с гнойно-кровянистой мокротой, картина пневмонии с склонностью к абсцедированию и появлению плеврального выпота, нарастание легочно-сердечной недостаточности, симптомы поражения почек (протеинурия, гематурия, почечная недостаточность), анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличенная СОЭ. Некоторые авторы ГПА подразделяют на локализованную, ограниченную и генерализованную формы [4, 5]. 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 внутренних органов, в первую очередь легких и почек. В терминальном периоде прогрессирует развитие почечной и/или легочно-сердечной недостаточности.

Лечение заключается в длительном комбинированном приеме глюкокортикоидов и циклофосфана, а в качестве альтернативного режима назначают генно-инженерную анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (противоопухольное средство из группы моноклональных антител, представляет собой синтетические химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD 20 антигену) [2, 3]. Прогноз при гранулематозе в случае поздней диагностики не совсем благоприятный: больные погибают в течение первого года от легочно-сердечной

и почечной недостаточности, присоединения инфекции. Принято считать, что прогноз ГПА кардинально изменился после введения в практику его лечения комбинации глюкокортикоидов и циклофосфана [4]. При лечении циклофосфаном и глюкокортикоидами 4-летняя выживаемость составляет 93 % [4]. В исследовании С. В. Клименко [11] у 15 % больных продолжительность жизни после установления диагноза ГПА составляет от 15 до 26 лет. В отдельных исследованиях показано, что продолжительность жизни больных с ГПА сейчас может составлять до 20 лет и более [3]. Применяемое в настоящее время лечение не позволяет добиться полного выздоровления. Осложнения, обусловленные длительным применением циклофосфана, в первую очередь тяжелые инфекции, геморрагический цистит и токсический гепатит, также могут быть одной из возможных причин смерти больных ГПА [4, 5].

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 врачам общего профиля или к представителям других медицинских специальностей: оториноларингологам, офтальмологам, нефрологам, пульмонологам, что объясняется чрезвычайным полиморфизмом клинической картины с возможным вовлечением в патологический процесс практически любых органов и систем.

Цель работы — анализ современных особенностей клинического течения гранулематоза с полиангиитом.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования послужили выписки из стационарных карт пациентов с результатами клинических, лабораторных, лучевых методов обследования, результаты хирургического лечения (пациенты М. и Б.).

Результаты и их обсуждение. В качестве примера приводим собственное наблюдение. Пациента М., 54 лет, поступила в оториноларингологическое отделение учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (УГОКБ) с жалобами на снижение слуха, шум, звон, заложенность и чувство «переливания» в ушах в течение 1,5 месяцев, по поводу чего прошла курс противовоспалительной и сосудокорректирующей терапии, в том числе стационарно по месту жительства. Выполнялся парацентез с двух сторон. В связи с отсутствием выраженной положительной динамики выставлен диагноз хронического экссудативного дву-

стороннего среднего отита, двусторонней смешанной тугоухости 2-й степени с прогрессирующим течением. Пациент была госпитализирована. При осмотре ЛОР-органов со стороны полости носа выявлены признаки вазомоторно-гипертрофического ринита, а также утолщение барабанных перепонок с уровнями жидкости в барабанной полости. Аудиологическая характеристика соответствовала нарушению звукопроводения и звуковосприятия справа до 65дБ, слева до 55 дБ, тимпанометрия — тип «В» с двух сторон. При лучевом исследовании околоносовых пазух — пристеночное утолщение слизистой в правой верхнечелюстной пазухе. Клинико-лабораторные показатели выявили ускорение СОЭ до 25 мм/ч.

Учитывая установленный диагноз двустороннего экссудативного среднего отита, пациенту выполнено шунтирование барабанной полости с двух сторон. Интраоперационно было получен обильный густой экссудат желтого цвета, при микробиологическом исследовании которого выделен *S.haemolyticus*, чувствительный к доксициклину, амикацину, ванкомицину. Резистентный к оксациллину, кларитромицину, цефазолину, левофлоксацину, клиндамицину, ампициллину/сульбактаму.

Через несколько дней пациент пожаловалась на чувство дискомфорта в правой половине лица, асимметрию лица, интенсивную головную боль. По экстренным показаниям была осмотрена дежурным терапевтом, неврологом, выполнена компьютерная томография головного мозга и височных костей, которая показала наличие изменений, соответствующих проведенному оперативному лечению. Выставлен диагноз вторичной нейропатии правого лицевого нерва с рекомендациями продолжить лечение основного заболевания. На следующий день под эндотрахеальным наркозом пациенту была выполнена микрохирургическая операция на правом среднем ухе: антростома с ревизией барабанной полости. Интраоперационно было обнаружено, что слизистая оболочка всех отделов среднего уха резко отечна, гиперплазирована (взята на гистологическое исследование), клетки сосцевидного отростка частично заполнены желтоватой жидкостью, также обнаружен свободно лежащий ствол лицевого нерва с резко отечным периневрием. Результат гистологического исследования — фрагменты губчатой кости с небольшим количеством рыхлой неоформленной соединительной ткани.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент получала курс местной

и общей противовоспалительной терапии: противомикробные препараты с учетом результатов микробиологического исследования (тейкоплатин), гормональную, сосудистую, ноотропную терапию, витамины группы В. В результате проведенного лечения воспалительные явления уменьшились, клинико-лабораторные показатели нормализовались до возрастной нормы. Пациент была выписана из стационара с рекомендациями продолжить прием преднизолона по схеме, бетагистина, неуробекса, флюдитека, назонекса, ЛФК мышц лица. Акуметрия при выписке: шепотная речь воспринималась справа с 1,5 м, слева — с 4 м, разговорная речь с 6 м с двух сторон.

Спустя 6 недель после выписки из стационара у пациента развились признаки острой респираторной вирусной инфекции, на фоне которой появилось ухудшение слуха, чувство переполнения в ушах, головная боль. В связи с чем пациент повторно госпитализирована в оториноларингологическое отделение УГОКБ. При осмотре выявлено, что носовое дыхание достаточное, слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, в общих носовых ходах слизисто-сукровичное отделяемое. При отоскопии правая барабанная перепонка мутная, тусклая, покрыта грануляциями, в барабанной полости — шунт, который хорошо функционирует. При акуметрии шепотная речь справа не воспринимается, слева — ушной раковины, разговорная речь воспринимается справа с 1 м, слева — с 5 м.

За время нахождения пациента в стационаре выполнялись клинико-лабораторные исследования в динамике. Отмечался рост количества тромбоцитов до $708 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — с 16 до 57 мм/ч, повышение уровня АЛТ — до 169 Ед/л, АСТ — до 74 Ед/л, определялись ЦИК в количестве 71 ЕД. Со стороны других показателей общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи изменений выявлено не было. При многократном микробиологическом исследовании отделяемого из носа, обеих ушей, глотки роста флоры получено не было.

Учитывая отсутствие положительной динамики по основному заболеванию, несмотря на проводимую комплексную противовоспалительную терапию, с целью установления степени распространенности патологического процесса пациенту выполнялась компьютерная томография (КТ) височных костей, по результатам которой костной деструкции на уровне исследования выявлено не было. Ле-

вый сосцевидный отросток пневматического строения, клетки которого были субтотально заполнены жидкостным содержимым с сохранением пневматизации в антруме и эпитимпануме, тотально заполнены мезо- и гипотимпанум, в барабанной перепонке определялся шунт, слуховые косточки были не изменены, наружный слуховой проход свободен, слизистая оболочка слуховой трубы утолщена. Справа послеоперационная полость, антрум, барабанная полость были тотально заполнены. Сосцевидный отросток был смешанного строения, наружный слуховой проход свободен, слуховые косточки обычной формы, размеров, положения с четкими контурами, слизистая оболочка слуховой трубы была утолщена. Для исключения сопутствующей патологии выполнялась компьютерная томография око-

лоносовых пазух, по результатам которой были выявлены признаки гиперпластического полисинусита (рисунок 1, *а*). Также выполнялось КТ головного мозга, по данным которого развитие внутричерепных осложнений выявлено не было.

В связи с прогрессивным ухудшением состояния пациент была переведена в РНПЦ оториноларингологии. При поступлении левая барабанная перепонка выглядела тусклой, шунт находился в правильном положении, однако не функционировал — был забит корками. Правая барабанная перепонка была плохо обозрима, на ней определялись грануляции. При поступлении слух на правое ухо воспринимался в виде крика ушной раковины, на левое ухо — шепотная речь практически не воспринималась, разговорная речь — до 5 м.

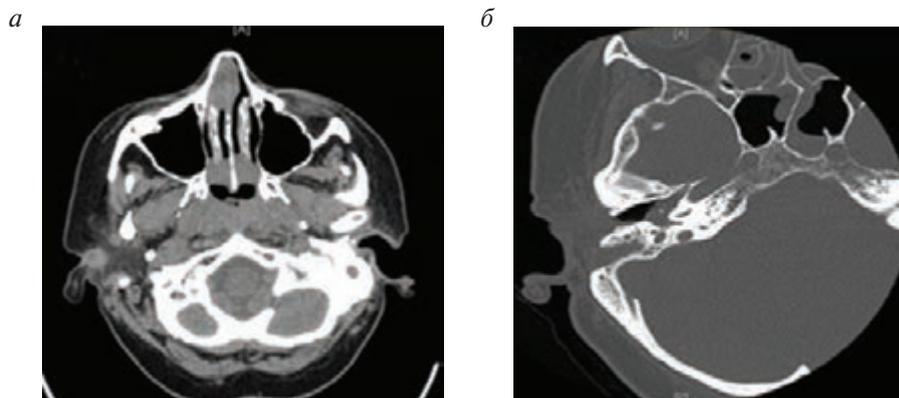


Рисунок 1 — Компьютерная томография пациента М.:
а — околоносовых пазух; *б* — конусно-лучевая правой височной кости через 1,5 месяца после антростагидотомии справа пациентки М.

В общем анализе крови сохранялся высокий уровень СОЭ (57 мм/ч), в биохимическом — высокие уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (276,2 ЕД/л), С-реактивного белка (151,5 мг/л). В связи с этим пациент была проконсультирована врачом-терапевтом, которым был выставлен предварительный диагноз гранулематоза Вегенера.

Учитывая отсутствие положительной динамики со стороны правого уха (клинически и по данным КТ исследования височных костей), пациенту была выполнена saniрующая операция открытого типа на правом и левом среднем ухе без тимпанопластики с резекцией сосцевидного отростка (рисунок 1, *б*), а также эндоскопическая двусторонняя сфеноидальная, этмоидальная синусотомия. Гистологическая картина операционного материала была представлена фраг-

ментами слизистой оболочки респираторного типа с наличием желез ацинарного строения, с выраженной полиморфноклеточной инфильтрацией, фокусами фибриноидного некроза. В перифокальной зоне имелись сосуды мелкого калибра с наличием сегментарного фибриноидного некроза их стенки, что соответствовало картине лейкоцитокластического васкулита и не исключало ГПА. В связи с указанными обстоятельствами пациенту было выполнено определение антинейтрофильных цитоплазматических антител методом ИФА. Исследование показало их наличие в количестве 3,46. Также выполнялось определение лабораторных маркеров аутоиммунных заболеваний, их результаты были следующими: МРО <3,2 CU (negative), PR3-288,2 CU (positive), СТD-1,42 CU (negative). Помимо этого, по данным КТ

органов грудной клетки, у пациента были обнаружены изменения, характерные для гранулематозного поражения. Пациентка с результатами обследования проконсультирована ревматологом. Выставлен окончательный диагноз — гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера, АНЦА-ассоциированный) с преимущественным поражением дыхательных путей, 3-я степень активности.

В дальнейшем пациенту был назначен курс консервативной терапии гранулематоза, включающий в том числе глюкокортикоидную и цитостатическую (циклофосфамид) терапию.

В настоящее время состояние пациента удовлетворительное. Полость носа чистая, имеются скудные слизистые выделения. В послеоперационных полостях длительное время сохранялось сукровично-гнойное отделяемое больше справа и только при наступлении ремиссии основного заболевания и исчезновения очагов в легких полости полностью эпидермизировались. Пациент слухопротезирована. В будущем планируются слухолучшающие оперативные вмешательства на ушах.

Другой случай дебютировал с ринологических проявлений. Пациент Б., 38 лет, обратился в приемное отделение УЗ «11-я ГКБ» г. Минска 28.02.2019 г. с жалобами на выраженное затруднение носового дыхания, заложенность носа, субфебрильную температуру тела, общую слабость, снижение массы тела на 7 кг. Связывает с перенесенным ОРИ в ноябре 2018 г., лечился амбулаторно у врача общей практики, принимал амоксициллин, мегасеф, цефтриаксон. К врачу-оторинола-

рингологу обратился в начале февраля, от предложенной госпитализации отказался. 28.02.2019 н. в связи с ухудшением состояния самостоятельно обратился в приемное отделение. При осмотре: форма носа правильная, передняя риноскопия осуществлена после серии анемизаций полости носа, слизистая полости носа в корках, при дотрагивании легко кровоточит, в средних отделах резко инфильтрирована, расширена, глубокие отделы полости носа не визуализируются, при фарингоскопии слизистая розовая, язв нет, при непрямой ларингоскопии слизистая гортаноглотки, гортани без видимой патологии. При отоскопии справа барабанная перепонка серая, опознавательные знаки контурируются, слева барабанная перепонка розовая, инфильтрирована, шепотная речь 6/3 м, разговорная 6/6 м. Лабораторные данные: в ОАК СОЭ — 63 мм/ч, лейкоциты — $11,2 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 112 г/л, тромбоциты — $405 \cdot 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови (БАК) СРБ — 23,11 мг/л, в ОАМ — без изменений.

ЭКГ от 28.02.2019 г. Ритм синусовый с ЧСС 90 в минуту. Нормальное положение ЭОС. Изменения в миокарде нижней стенке левого желудочка.

УЗИ почек, ЭХО-КГ и УЗИ плевральных полостей от 12.03.2019 г. на момент осмотра без видимой патологии.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 28.03.2019 г. — мелкоочаговый двусторонний фиброз.

На конусно-лучевой компьютерной томографии околоносовых пазух (КЛКТ ОНП) от 02.03.2019 г. инфильтрация носовой перегородки (рисунок 2).



Рисунок 2 — КЛКТ ОНП пациента Б. (инфильтрация носовой перегородки)

Выставлен предварительный диагноз: абсцесс носовой перегородки. Острый левосторонний тубоотит.

Производилось вскрытие и дренирование абсцесса носовой перегородки. В связи со слабой положительной динамикой заподозрен гранулематоз Вегенера. Произведен забор на маркеры аутоиммунных заболеваний: АНЦА, антитела к ПР-3 положительные, миелопероксидазе — отрицательные. Консультирован врачом-ревматологом: полиангиит с гранулематозом с поражением верхних дыхательных путей — АНЦА-позитивный. Гистологическое исследование № 182038-182040: гнойно-некротический детрит, грануляционная ткань, мягкие ткани с лейкоцитарной инфильтрацией от 14.03.2019 г. В течение 2019 г. пациент неоднократно проходит курсы стационарного лечения в ревматологическом отделении, получал метилпреднизолон, циклофосфан по индивидуально подобранной схеме. С 09.08.2019 г. отмечается ухудшение состояния: появляется зубная боль, в стоматологической поликлинике производилось вскрытие гнойного периостита нижней челюсти слева. 05.09.2019 г. выполняется тимпанотомия с двух сторон в связи с развитием экссудативного среднего отита, смешанной тугоухости. С 30.09.2019 г. назначены меропенем, кларитраксин, максифлоксацин в связи с развитием одонтогенного левостороннего верхнечелюстного синусита. Увеличены дозы патогенетической терапии циклорфосфамида, метилпреднизолона. 15.10.2019 г. было произведено шунтирование барабанных полостей. 12.02.2020 г. поступает в ревматологическое отделение с жалобами на резкую боль в области правого глаза, заложенность носа, ушей, снижение слуха на оба уха (выраженная отрицательная динамика), усиление интенсивности головных болей в правой половине ночью, уменьшающиеся после приема глюкокортикоидов в течение часа, выраженная слабость, потливость. При госпитализации 12.02.2022 г.: лейкоциты — $16 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 48 мм/ч, гемоглобин — 110 г/л, тромбоциты — $329 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ — 37,91 мг/л, РФ — 10,6 ЕД/л., прокальцитонин — 2,008 нг/мл.

24.03.2020 г.: лейкоциты — $22,8 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 58 мм/ч, гемоглобин — 110 г/л, тромбоциты — $491 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ — 121,23 мг/л, РФ — 11,9 ЕД/л., мочевины — 10,1 ммоль/л, глюкоза крови — 10,52 ммоль/л, прокальцитонин — 0,05 нг/мл, в ОАМ белок 0,052 г/л, эритроциты 8–12 в п/з. Маркеры вирусных гепатитов — отрицательные. Микробиологическое исследование из ОУ, носаспрофитный стафилококк,

чувствительный к клиндамицину, линезолиду. Посев крови на стерильность 28.02, 02.03, 03.03 — нет роста.

Эхо-КГ от 26.02.2020 г. аортальный клапан створки локально уплотнены. Аортальная регургитация 1-й степени, легкая аортальная недостаточность. Митральный клапан — локальное уплотнение передней створки. Митральная регургитация 1-й степени. Легочная регургитация 1-й степени. Правые отделы сердца, аорта, левый желудочек не расширены. Общая сократительная функция левого желудочка сохранена, ФВ = 58/68 %, ДЛАСр. = 17,3 мм рт. ст., ДЛА сист. 25 мм рт. ст.

КЛКТ ОНП от 18.02.2020 г. Разрежение костной ткани у корней 2.6. Кистогранулемы у верхушек корней 3.7 зуба. При МРТ головного мозга от 26.02.2020 г. с внутривенным контрастным усилением определяется: 1) патологические разрастания, тотально выполняющие решетчатый лабиринт слева и распространяющиеся в базальные отделы передней черепной ямки слева в виде внутричерепного опухолеподобного узла в диаметре до 18 мм; 2) образование правой орбиты, распространяющееся по внутренней и латеральной стенкам, размерами 39×30 мм, сопровождающееся резким уменьшением орбиты, смещением и давлением на зрительный нерв, резким экзофтальмом; 3) аналогичное по характеру и локализации образование в левой орбите $29 \times 16,5$ мм также с признаками масс-эффекта и явлениями умеренного экзофтальма; 4) все описанные выше образования неравномерно накапливают контрастное вещество; 5) определяется также выраженное снижение пневматизации пирамид и сосцевидных отростков височных костей; 6) выраженная гиперплазия слизистой основной пазухи и верхнечелюстных пазух от 10 до 18 мм.

Консилиум офтальмологов 28.02.2022 г. Заключение: кератоконъюнктивит ОУ с эрозией, экзофтальм ОУ (псевдотумор орбит по данным МРТ).

Консультирован стоматологом: хронический периодонтит 2.6. Выполнено удаление 2.6 зуба.

Проведен республиканский консилиум 26.02.2020 г. Выставлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом (протеиназа-3 ассоциированный), 3-я стадия активности с поражением глаз (птоз ОД псевдоопухоль орбит ОД 39×30 мм, OS $29 \times 16,5$ мм. Экзофтальм ОУ, кератоконъюнктивит ОУ с эрозией, частичная блефарорафия справа 11.03.2020 г.), с поражением ЛОР-органов (деструкция перегородки

носа с деформацией наружного носа, хронический двусторонний верхнечелюстной синусит, поражение решетчатого лабиринта слева с распространением на базальные отделы передней черепной ямки слева (образование до 18,3 мм в диаметре), пирамид и сосцевидных отростков височных костей, хронический двусторонний экссудативный средний отит, хроническая двусторонняя смешанная тугоухость 3-й степени по ВОЗ, слухопротезирован на левое ухо), легких (мелкоочаговый фиброз легких, ДН 1), сердца (миокардит, полная блокада правой ножки пучка Гиса, политопная экстрасистолия Н1, ХСН ФК 1), почек (тубулоинтерстициальный нефрит). Учитывая недостаточный эффект от применения циклофосфана в течение более 6 месяцев, глюкокортикоидов, прогрессирование процесса, что расценивается как резистентность к проводимой терапии, быстрое нарастание симптомов с деструкцией костей лицевого скелета, прогрессирующим поражением органов зрения, слуха, назначен ритуксимаб 1.0 г. в сутки № 2, пульс-терапия метпрезоном 1000 мг в/в № 3 с переводом на пероральный прием метпрезона 48 мг в сутки под контролем клиничко-лабораторных показателей.

14.05.2022 г. пациент поступает с обострением гнойного полириносинусита (КЛКТ ОНП от 14.05.2022 г. Тотально снижена пневматизация левой лобной пазухи, ячеек решетчатой кости с обеих сторон, правой верхнечелюстной, основных пазух, субтотальное снижение пневматизации левой верхнечелюстной пазухи. Полипозные разрастания в полости носа, хронический периодонтит 1.7, 1.6 зубов), выполняется серия пункций верхнечелюстных пазух, трепанопункция левой фронтальной пазухи, санация полости рта. После дообследования, выполнения рентгенограммы ОГК (легочной рисунок усилен, деформирован по всем легочным полям с очаговым сгущением и периваскулярной реакцией (инфильтрацией) в верхнем легочном поле слева. Корни малоструктурны, уплотнены в области головок. Тень сердца умеренно расширена влево, аорта уплотнена и развернута. Диафрагма и синусы в норме. Для уточнения характера изменений рекомендована КТ ОГК, по согласованию с ревматологами пациент переведен для дальнейшего лечения в отделение ревматологии (рисунок 3, вид пациента на 14.05.2022 г.).



**Рисунок 3 — Вид пациента (от 14.05.2022 г.):
а — в анфас; б — профиль**

Заключение. Следует отметить, что в 90 % случаев ГПА манифестирует с поражения ЛОР-органов, поэтому большинство пациентов обращаются в первую очередь к оториноларингологу. Стоит помнить о разнообразии клинических вариантов ГПА и расширять диагностический поиск причин воспалительного процесса верхних дыхательных путей, включающий клиничко-лабораторные показатели маркеров аутоиммунных процессов и биопсии

тканей. Данные клинические случаи демонстрирует дебют ГПА с оториноларингологических проявлений. От ранней постановки диагноза и назначения адекватного лечения зависит дальнейший прогноз заболевания. Своевременная диагностика позволит избежать ненужных оперативных вмешательств, предотвратить тяжелые осложнения и улучшить прогноз.



Список цитированных источников

1. Дайняк, Л. Б. Поражение верхних дыхательных путей и уха при ревматических заболеваниях / Л. Б. Дайняк, Р. А. Минчин, В. П. Быкова. — М. : Медицина, 1987. — 223 с.
2. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В. Т. Пальчуна. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 817–826.
3. Клименко, С. В. Гранулематоз Вегенера на современном этапе: варианты течения, прогноз / С. В. Клименко, О. Г. Кривошеев // Врач. — 2005. — № 12. — С. 46–72.
4. Абдурахманова, Э. К. Особенности клинического течения и трудности диагностики гранулематоза с полиангиитом / Э. К. Абдурахманова, Т. П. Трунина, Е. А. Смирнова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). — 2018. — №2(6). — С. 285–297.
5. Lamprecht, P. Wegener's granulomatosis / P. Lamprecht, W. L. Gross // Herz. — 2004. — Vol. 29, № 1. — P. 47–56. PMID: 14968341.

The pathology of the upper airways at the onset of the granulomatosis with polyangiitis

Kalesnikova S. M.¹, Merkulova E. P.², Kobakhidze A. G.²

¹Health Care Institution “11th City Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus;

²State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): is a rare autoimmune disease with multiple organ lesions in the form of systemic necrotizing vasculitis with granulomatous inflammation of the respiratory tract, ear and kidneys. Diagnosis of the disease is difficult, it requires an analysis of the clinical picture, morphological changes in biopsy material, and repeated determination of x-antineutrophil cytoplasmic antibodies. The article describes the initial clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis in the form of a pathology of the upper respiratory tract, analyzes the features of clinical and laboratory manifestations of a pathology that is difficult to diagnose.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis, wegener's granulomatosis, otitis Media with Effusion, sinusitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies.